

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Juli 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/080242 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 239/42 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

Klemens [DE/DE]; Falkenberg 159, 42113 Wuppertal
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/010691

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Law and
Patents, Patents and Licensing, Building Q18, 51368
Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Dezember 2008 (16.12.2008)

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 061 756.0
20. Dezember 2007 (20.12.2007) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGE-
SELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BÄRFACKER, Lars
[DE/DE]; Walter-Flex-Strasse 29, 46047 Oberhausen
(DE). ALBRECHT-KÜPPER, Barbara [DE/DE];
Heidestrasse 9, 42289 Wüllfrath (DE). KOLKHOF,
Peter [DE/DE]; Falkenberg 121, 42113 Wuppertal
(DE). CANCHO GRANDE, Yolanda [ES/DE]; Chris-
tian-Hess-Strasse 79, 51373 Leverkusen (DE). LUSTIG,

Veröffentlicht:

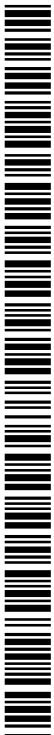
— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: SUBSTITUTED 4-AMINOPYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-AMINOPYRIMIDIN-5-CARBONSÄUREN UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The present invention relates to novel substituted 4-aminopyrimidine-5-carboxylic acid derivatives, method for the production thereof, use thereof for treating and/or preventing illnesses, and use for producing pharmaceuticals for treating and/or preventing illnesses, preferably for treating and/or preventing cardiovascular diseases, particularly dyslipidemias, atherosclerosis, and heart failure.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte 4-Aminopyrimidin-5-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.



WO 2009/080242 A1

Substituierte 4-Aminopyrimidin-5-carbonsäuren und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte 4-Aminopyrimidin-5-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich sowohl die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin (LDL-C) als auch die Mortalität von Risikopatienten senken, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL-C/LDL-C-Verhältnis oder der Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen neben Niacin bisher die einzige Therapieoption für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie senken erhöhte Triglyceride um 20-50%, erniedrigen LDL-C um 10-15%, verändern die LDL-Partikelgröße von atherogenem LDL geringer Dichte zu normal dichtetem und weniger atherogenem LDL und erhöhen die HDL-Konzentration um 10-15%.

Fibrate wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). PPAR-alpha ist ein nukleärer Rezeptor, der die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Sequenzen im Promoter-Bereich dieser Gene [auch PPAR Response-Elemente (PPRE) genannt] reguliert. PPREs sind in einer Reihe von Genen identifiziert worden, welche für Proteine kodieren, die den Lipid-Metabolismus regulieren. PPAR-alpha ist hoch in der Leber exprimiert und seine Aktivierung führt unter anderem zu einer gesenkten VLDL-Produktion/-Sekretion sowie zu einer reduzierten Apolipoprotein CIII (ApoCIII)-Synthese. Im Gegensatz dazu wird die Synthese von Apolipoprotein A1 (ApoA1) gesteigert.

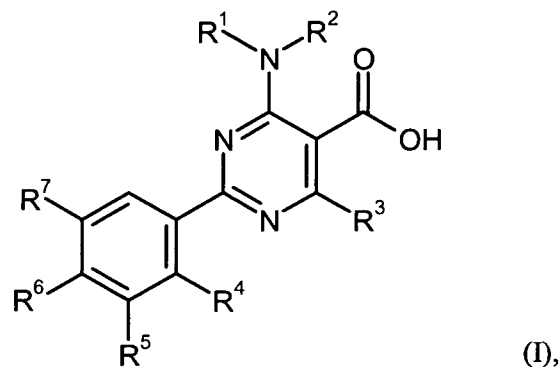
Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor (EC_{50} im μM -Bereich), was wiederum zu den oben beschriebenen relativ geringen pharmakologischen Effekten führt.

WO 99/41253 offenbart substituierte Pyrimidine zur Behandlung viraler Infektionen. JP 2001-89452 beschreibt substituierte Pyrimidine zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen. In WO 03/045941 werden Pyrimidine zur Behandlung von immunologischen und inflammatorischen Erkrankungen offenbart. In WO 2004/111014 werden substituierte Pyrimidine zur Behandlung von cystischer Fibrose beansprucht. 4-Aminopyrimidine werden in WO 2005/003099 als Ionenkanal-Modulatoren zur Behandlung von Schmerz, Arthritis, Migräne, Epilepsie und Inkontinenz

beschrieben. WO 2005/040133 beansprucht Aminopyrimidine zur Behandlung von
 inflammatorischen Erkrankungen. WO 2005/110416 offenbart 4,5-disubstituierte 2-Arylpyrimidine
 als C5a-Rezeptorliganden zur Behandlung von inflammatorischen, immunologischen und
 kardiovaskulären Erkrankungen. In WO 2006/124874 werden unter anderem substituierte
 5 Pyrimidine zur Behandlung von Krebs beschrieben. In WO 2006/097220 werden 4-Phenoxy-2-
 phenylpyrimidincarbonsäuren und in WO 2008/031500 und WO 2008/031501 4-Phenoxy- bzw. 2-
 Phoxynikotinsäuren als PPAR-alpha-Modulatoren zur Behandlung von Dyslipidämien und
 Arteriosklerose beansprucht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-
 10 alpha-Modulatoren zur Behandlung und/oder Prophylaxe insbesondere kardiovaskulärer Erkan-
 kungen eingesetzt werden können und eine verbesserte metabolische Stabilität gegenüber
 Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



15 in welcher

R¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl steht,

R² für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus
 der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy und
 20 (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann,

worin (C₃-C₇)-Cycloalkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig
 voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl,
 Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy
 substituiert sein kann,

und

wobei (C₃-C₇)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

5 und

wobei in allen genannten Cycloalkyl-Gruppen eine CH₂-Einheit gegen Sauerstoff ausgetauscht sein kann,

oder

10 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidin-Ring bilden, welcher seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

15 wobei (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Trifluormethoxy oder Methoxy steht,

20 R⁷ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

wobei mindestens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in
5 bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische
10 Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-
15 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von
20 Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate
25 bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein
30

können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung auch hydrolysierbare Ester-Derivate der Carbonsäuren der Formel (I). Hierunter werden Ester verstanden, die in physiologischen Medien und insbesondere *in vivo* auf enzymatischem oder chemischem Wege zu den freien Carbonsäuren hydrolysiert werden können. Als solche Ester werden geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylester, in denen die Alkylgruppe mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und/oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bevorzugt. Besonders bevorzugt sind die Methyl- oder Ethylester der Verbindungen der Formel (I).

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,4-Dimethylpentyl, 4,4-Dimethylpentyl und 1,4,4-Trimethylpentyl.

Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy und tert.-Butoxy.

25 Cycloalkyl steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

30 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfin-

ung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht

R² für (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl substituiert sein kann,

10 worin Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ihrerseits mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl substituiert sein können,

und

wobei Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl substituiert sein können,

15 oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidin-Ring bilden, welcher seinerseits mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert sein kann,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

20 R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁶ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

wobei mindestens einer der Reste R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist,

25 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Ethyl steht,

R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl oder Cyclopropylmethyl steht,

R³ für Methyl, Ethyl oder iso-Propyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

5 R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

wobei mindestens einer der Reste R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Ethyl steht,

R² für Ethyl, iso-Propyl, iso-Butyl oder Cyclopropylmethyl steht,

R³ für iso-Butyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

15 R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

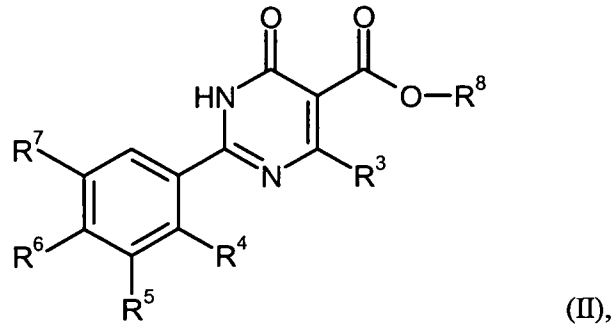
wobei mindestens einer der Reste R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)

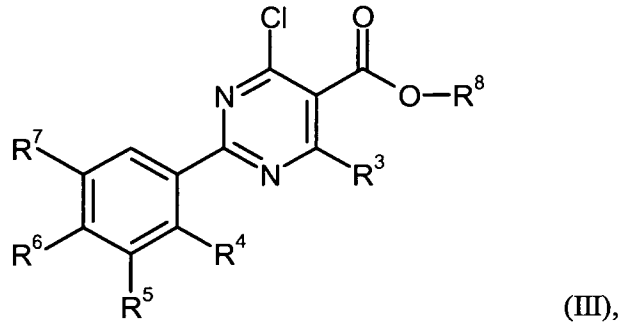


in welcher R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

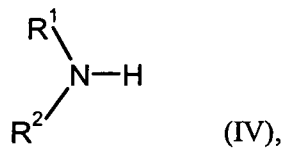
5 und

R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

mit Hilfe eines geeigneten Chlorierungsmittels, wie beispielsweise Phosphoroxychlorid, in eine Verbindung der Formel (III)

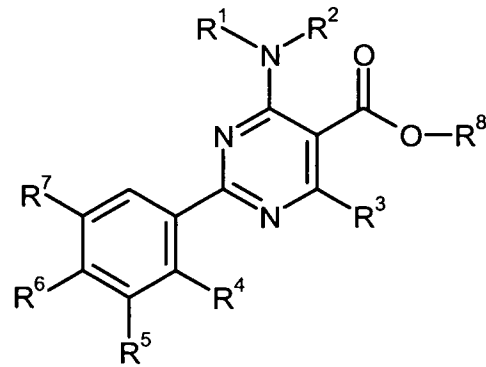


10 in welcher R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IV)

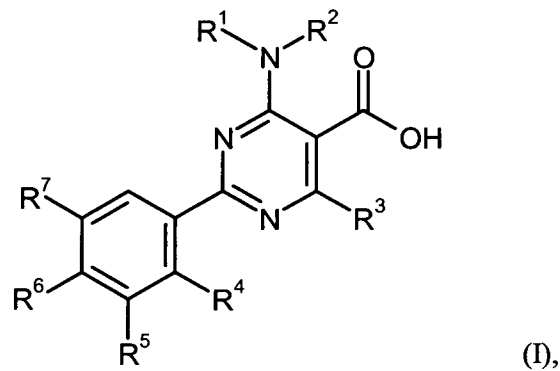


in welcher R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 zu Verbindungen der Formel (V)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und diese durch basische oder saure Hydrolyse in die Carbonsäuren der Formel (I)

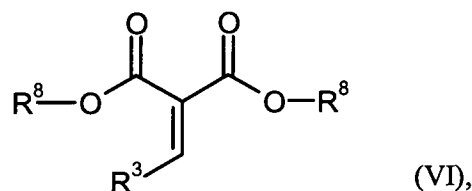


5 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

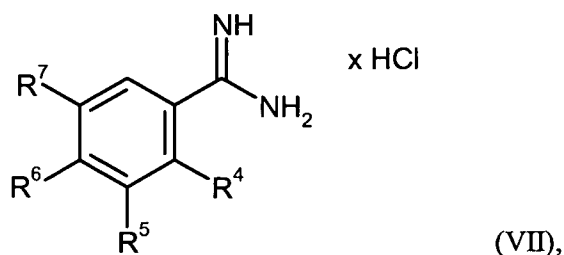
Die Verbindungen der Formel (IV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in
10 Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (VI)



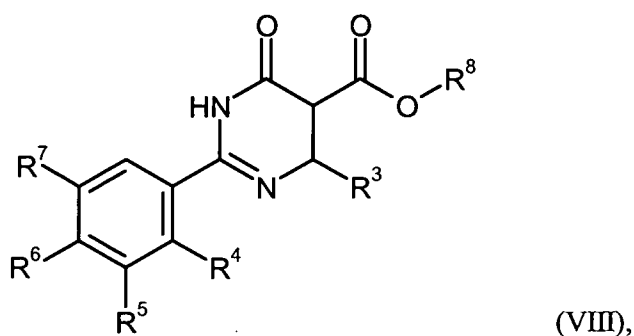
in welcher R^3 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (VII)



5 in welcher R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

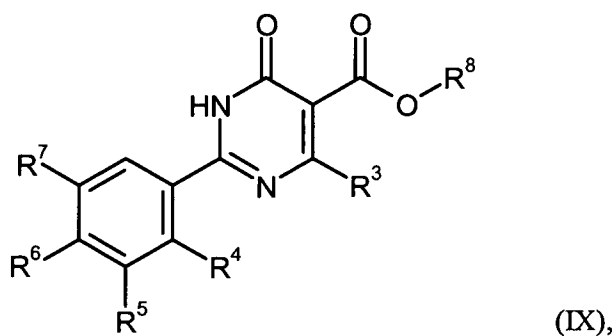
zu einer Verbindung der Formel (VIII)



in welcher R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und einer

10 Bromquelle, wie beispielsweise N-Bromsuccinimid, sowie eines geeigneten Radikalstarters, wie beispielsweise Dibenzoylperoxid, zu einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oxidiert [vgl. z.B. Veale C. A. et al., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4490-4493].

Die Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Umsetzung (II) \rightarrow (III) erfolgt ohne Lösungsmittel oder gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt erfolgt die Reaktion ohne Lösungsmittel.

Die Umsetzung (II) \rightarrow (III) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +160°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin, Aceton, 2-Butanon oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran verwendet.

Als Base für den Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) eignen sich übliche anorganische und organische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, metallorganische Basen wie *n*-Butyllithium oder tert. organische Amine wie Diisopropylethylamin oder Triethylamin.. Bevorzugt ist Triethylamin. Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), eingesetzt.

Die Umsetzung (III) + (IV) \rightarrow (V) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester in den Verfahrensschritten (V) → (I) erfolgt nach üblichen Methoden, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei die bei letzterem zunächst entstehenden Salze durch nachfolgendes Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der
5 *tert.*-Butylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt mit Säuren.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton,
10 Acetonitril, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol eingesetzt. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder
15 Wasser verwendet.

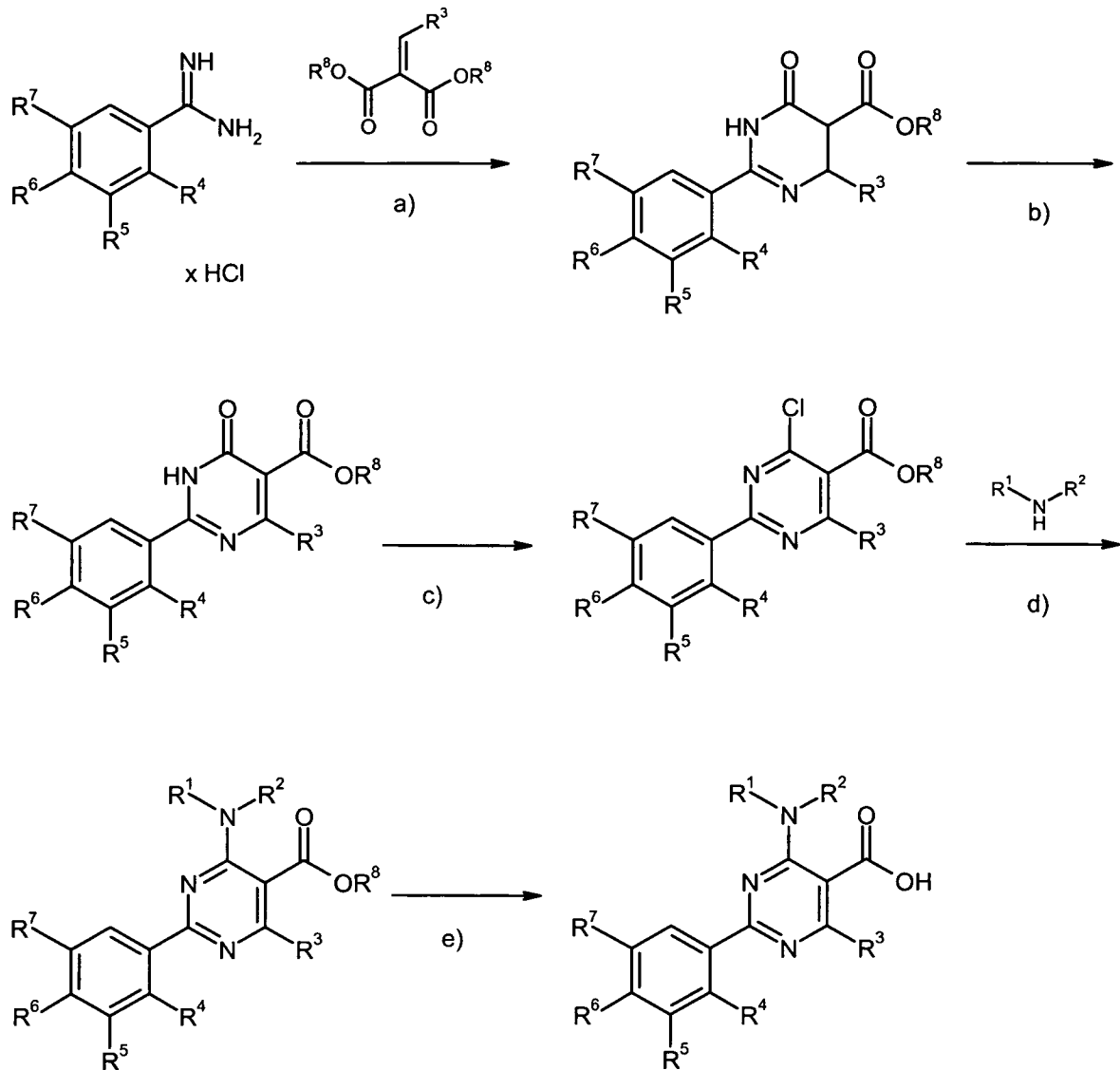
Als Basen eignen sich für die Ester-Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

20 Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der *tert.*-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

25 Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +50°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema veranschaulicht werden:

Schema 1



- [a): Natriumethanolat, Ethanol, Rückflußtemperatur; b): N-Bromsuccinimid, K_2CO_3 , kat. Dibenzoylperoxid, Rückflußtemperatur; c): POCl_3 , Rückflußtemperatur; d): Triethylamin, Tetrahydrofuran, Rückflußtemperatur; e): NaOH , Ethanol/Wasser, Rückflußtemperatur oder Mikrowelle, 140°C].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hochwirksame PPAR-alpha-Modulatoren und weisen zudem eine erhöhte metabolische Stabilität auf. Sie eignen sich insbesondere zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, die durch

Störungen im Fettsäure- und Glukose-Metabolismus hervorgerufen werden. Solche Erkrankungen umfassen Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien), Arteriosklerose sowie metabolische Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, 5 Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, Gestationsdiabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz, Fettsucht (Adipositas) und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie).

Als hochwirksame PPAR-alpha-Modulatoren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere auch zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung der Herzinsuffizienz. 10

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, durch Hypertonie induzierte Herzinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei 15 Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische 20 Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz.

Weitere unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche sich durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandeln lassen, sind Bluthochdruck, Ischämie, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzmuskelschwäche, Restenose, pulmonale Hypertonie, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1). 25

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prävention von Krebserkrankungen wie beispielsweise Hautkrebs, Brustkrebs, Hirntumoren, Kopfhals-Tumoren, Liposarcomen, Karzinomen des Auges, des Magen-Darm-Traktes, der Schilddrüse, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, der Atemwegsorgane, der Niere, der Harnleiter, der Prostata, 30 des Genitaltraktes und deren Fernmetastasen sowie Lymphome, Sarkome und Leukämien eingesetzt werden.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prävention von mikro- und makrovaskulären Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arteri-

ellen sowie venösen Thrombosen, Ödemen, von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und neurodegenerativen Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), von Entzündungserkrankungen, Immunerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Asthma), chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis, COPD), Nieren-
5 Erkrankungen (Glomerulonephritis), Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Leberfibrose, Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, Dermatitis, Keratitis, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), Sepsis, viralen
10 Erkrankungen (HPV, HCMV, HIV), Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz sowie zur Wundheilung, Angiogenese und zum Anti-Aging eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkran-
20 kungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur
25 Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arznei-
mittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere
30 weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, Antidiabetika, Blutdruck-Senker, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkende Mittel sowie Antioxidantien, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika (COX-Inhibitoren, LTB₄-Rezeptor-Antagonisten), Analgetika (Aspirin), Antidepressiva und andere Psychopharmaka.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise mit einem oder mehreren

- den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, LDL-Rezeptor-Induktoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, LpL-Aktivatoren, Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Lp(a)-Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten, Histamin-Rezeptor-Agonisten sowie der Antioxidantien / Radikalfänger;
- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2004/II, Kapitel 12 genannt sind, sowie beispielhaft und vorzugsweise jenen aus der Gruppe der Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, GLP 1-Rezeptor-Agonisten, Glukagon-Antagonisten, Insulin-Sensitizer, CCK 1-Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie der Kaliumkanalöffner, wie z.B. denjenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind;
- den Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker, ECE-Inhibitoren und der Vasopeptidase-Inhibitoren;
- antithrombotisch wirkenden Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien;

- Diuretika;
 - Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten;
 - Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten;
 - organischen Nitraten und NO-Donatoren;
- 5 • positiv-inotrop wirksamen Verbindungen;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil sowie PDE 3-Inhibitoren wie Milrinone;
- 10 • natriuretischen Peptiden, wie z.B. "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritide), "B-type natriuretic peptide" oder "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritide), "C-type natriuretic peptide" (CNP) sowie Urodilatin;
- Calcium-Sensitizern, wie beispielhaft und vorzugsweise Levosimendan;
 - Kalium-Supplements;
- 15 • NO-unabhängigen, jedoch Häm-abhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
- NO- und Häm-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510
- 20 beschriebenen Verbindungen;
- Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), wie beispielsweise Sivelestat und DX-890 (Reltran);
 - die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren, insbesondere Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib; und/oder
- 25 • den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussenden Verbindungen, wie beispielweise Eto-moxir, Dichloracetat, Ranolazine und Trimetazidine
- kombiniert werden.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Niacin-Rezeptor-Agonisten, CETP-Inhibitoren, PPAR-gamma-Agonisten, PPAR-delta-Agonisten, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Antioxidantien / Radikalfänger sowie der Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidhormon und/oder Thyroidmimetikum, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin oder 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Agonisten des Niacin-Rezeptors, wie beispielhaft und vorzugsweise Niacin, Acipimox, Acifran oder Radeacol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib, JTT-705 oder CETP vaccine (Avant), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pio-
5 glitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW-501516, verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimide, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugs-
15 weise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antioxidans / Radikalfänger, wie beispielhaft und vorzugsweise Probuco-
10 l, AGI-1067, BO-653 oder AEOL-10150, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Rimonabant oder SR-147778, verabreicht.

Unter Antidiabetika werden vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe verstanden. Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline
25 tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren und PPAR-gamma-Agonisten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie beispielhaft und vorzugsweise Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid, wie beispielhaft und vorzugsweise Metformin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid-Derivat, wie beispielhaft und vorzugsweise Repaglinid oder Nateglinid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Glukosidase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten beispielsweise aus der Klasse der Thiazolidindione, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise einem Schleifen-diuretikum wie Furosemid, Bumetanid oder Torsemid, oder einem Thiazid- oder Thiazid-ähnlichen Diuretikum wie Chlorthiazid oder Hydrochlorthiazid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Aldosteron- oder Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan oder SR-121463, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem organischen Nitrat oder NO-Donator, wie beispielhaft und vorzugs-

weise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, oder in Kombination mit inhalativem NO verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einer positiv-inotrop wirksamen Verbindung, wie beispielhaft und vorzugsweise Herzglycosiden (Digoxin), beta-adrenergen und dopaminergen Agonisten wie Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Valsartan, Candesartan, Embusartan oder Telmisartan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antisymphotonikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Reserpin, Clonidin oder alpha-Methyl-Dopa, oder in Kombination mit einem Kaliumkanal-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin oder Hydralazin, verabreicht.

30 Unter antithrombotisch wirkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie einen oder mehrere weitere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), Diuretika, beta-Rezeptoren-Blocker, organische Nitrate und NO-Donatoren, ACE-Inhibitoren, Angiotensin AII-Antagonisten, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, sowie deren Verwendung zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebserkrankungen allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Anti-Tumor Wirkstoffen eingesetzt werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind besonders Kombinationen mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem anderen Anti-Tumor Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylanzien, Antimetaboliten, von

Pflanzen abgeleitete Anti-Tumor Wirkstoffe, Wirkstoffe der Hormontherapie, Topoisomerase Inhibitoren, Camptothecin-Derivate, Kinase Inhibitoren, zielgerichtete Medikamente, Antikörper, Immunokonjugate, Interferon und/oder Immunmodulatoren, Antiangiogen-wirksame Verbindungen, Antisense-RNA und RNA- Interferenz, und weitere Anti-Tumor Medikamente.

- 5 Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:
- Alkylanzien wie beispielsweise Chlormethin-*N*-oxid, Zyklophosphamid, Ifosfamid, Thiotepa, Ranimustin, Nimustin, Temozolomid, Altretamin, Apaziquon, Brostallicin, Bendamustin, Carmustin, Estramustin, Fotemustin, Glufosfamid, Mafosfamid und Mitolactol; Platin-koordinierte Alkylanzien wie beispielhaft Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Lobaplatin, Nedaplatin, Oxaliplatin und Satraplatin;
10
 - Antimetabolite wie beispielsweise Methotrexat, 6-Mercaptopurin ribosid, Mercaptopurin, 5-Fluoruracil allein oder in Kombination mit Leucovorin, Tegafur, Doxifluridin, Carmofur, Cytarabin, Cytarabin Ocfosfat, Enocitabin, Gemcitabin, Fludarabin, 5-Azacidin, Capecitabin, Cladribin, Clofarabin, Decitabin, Eflornithin, Ethynylcytidin, Cytosin-Arabinosid, Hydroxyharnstoff, Melphalan, Nelarabin, Nolatrexed, Ocfosfit, Dinatrium Premetrexed, Pentostatin, Pelitrexol, Raltitrexed, Triapin, Trimetrexat, Vidarabin, Vincristin, und Vinorelbin;
15
 - Wirkstoffe der Hormontherapie wie beispielsweise Exemestan, Lupron, Anastrozol, Doxercalciferol, Fadrozol, Formestan, 11-beta Hydroxysteroid Dehydrogenase-1 Inhibitoren, 17-alpha Hydroxylase/17,20 Lyase Inhibitoren wie Abirateron Acetat, 5-alpha-Reduktase Inhibitoren wie beispielsweise Finasterid und Epristerid, Anti-Östrogene wie Tamoxifen-Zitrat und Fulvestrant, Trelstar, Toremifen, Raloxifen, Lasofoxifen, Letrozol, Anti-Androgene wie Bicalutamid, Flutamid, Mifepriston, Nilutamid, Casodex sowie Anti-Progesterone, und Kombinationen davon;
20
 - von Pflanzen abgeleitete Anti-Tumor Wirkstoffe wie beispielsweise Mitosehemmer wie Etoposid (Sagopilon, Ixabepilon und Etoposid B), Vinblastin, Vinflunin, Docetaxel, und Paclitaxel;
25
 - Zytotoxische Topoisomerase Inhibitoren wie beispielsweise Aclarubicin, Doxorubicin, Amonafid, Belotecan, Camptothecin, 10-Hydroxycamptothecin, 9-Aminocamptothecin, Diflomotecan, Irinotecan, Topotecan, Edotecarin, Epimbicin, Etoposid, Exatecan, Gimatecan, Lurtotecan, Mitoxantron, Pirambicin, Pixantron, Rubitecan, Sobuzoxan, Tafluposid, und Kombinationen davon;
30

- Immunologische Wirkstoffe beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Interferone wie z. B. Interferon alpha, Interferon alpha-2a, Interferon alpha-2b, Interferon beta, Interferon gamma-1a und Interferon gamma-n1, und andere Immunstimulanzen wie z. B. L19-IL2 und andere IL2 Derivative, Filgrastim, Lentinan, Sizofilan, TheraCys, Ubenimex, Aldesleukin, Alemtuzumab, BAM-002, Dacarbazin, Daclizumab, Denileukin, Gemtuzumab, Ozogamicin, Ibritumomab, Imiquimod, Lenograstim, Lentinan, Melanom-Impfstoff (Corixa), Molgramostim, Sargramostim, Tasonermin, Tecleukin, Thymalasin, Tositumomab, Vimlizin, Epratuzumab, Mitumomab, Oregovomab, Pentumomab und Proveng;
- Immunmodulatoren wie beispielsweise Krestin, Lentinan, Sizofiran, Picibanil, ProMun und Ubenimex;
- Antiangiogen-wirksame Verbindungen wie beispielsweise Acitretin, Aflibercept, Angiostatin, Aplidin, Asentar, Axitinib, Recentin, Bevacizumab, Brivanib-Alaninat, Cilengtid, Combretastatin, DAST, Endostatin, Fenretinid, Halofuginon, Pazopanib, Ranibizumab, Rebimastat, Removab, Revmid, Sorafenib, Vatalanib, Squalamin, Sunitinib, Telatinib, Thalidomid, Ukrain und Vitaxin;
- VEGF Inhibitoren wie beispielsweise Sorafenib, DAST, Bevacizumab, Sunitinib, Recentin, Axitinib, Aflibercept, Telatinib, Brivanib alaninat, Vatalanib, Pazopanib und Ranibizumab;
- Antikörper wie beispielsweise Trastuzumab, Cetuximab, Bevacizumab, Rituximab, Ticilimumab, Ipilimumab, Lumiliximab, Catumaxomab, Atacicept, Oregovomab und Alemtuzumab;
- EGFR (HER1) Inhibitoren wie beispielsweise Cetuximab, Panitumumab, Vectibix, Gefitinib, Erlotinib und Zactima;
- HER2 Inhibitoren wie beispielsweise Lapatinib, Trastuzumab und Pertuzumab;
- mTOR Inhibitoren wie beispielsweise Temsirolimus, Sirolimus/Rapamycin und Everolimus;
- cMet Inhibitoren;
- PI3K und AKT Inhibitoren;
- CDK Inhibitoren wie beispielsweise Roscovitin und Flavopiridol;

- Spindle assembly checkpoint Inhibitoren und zielgerichtete Mitosehemmer wie PLK Inhibitoren, Aurora Inhibitoren (z.B. Hesperadin), Checkpoint-Kinase Inhibitoren und KSP Inhibitoren;
- 5 • HDAC Inhibitoren wie beispielsweise Panobinostat, Vorinostat, MS275, Belinostat und LBH589;
- Inhibitoren der Histon-Methyltransferasen wie beispielsweise Vidaza;
- HSP90 und HSP70 Inhibitoren;
- Proteasom Inhibitoren wie Bortezomib und Carfilzomib;
- Serin-/Threonin-Kinase Inhibitoren wie beispielsweise MEK Inhibitoren und Raf Inhibitoren
10 wie Sorafenib;
- Farnesyl Transferase Inhibitoren wie beispielsweise Tipifarnib;
- Tyrosin-Kinase Inhibitoren wie beispielsweise Dasatinib, Nilotibib, DAST, Bosutinib, Sorafenib, Bevacizumab, Sunitinib, AZD2171, Axitinib, Aflibercept, Telatinib, Imatinib Mesylat, Brivanib Alaninat, Pazopanib, Ranibizumab, Vatalanib, Cetuximab, Panitumumab,
15 Vectibix, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Trastuzumab, Pertuzumab und c-Kit Inhibitoren;
- Vitamin D Rezeptor Agonisten;
- Kortikoide, z.B. Dexamethason;
- Thalidomid oder Thalidolid Analoga, z.B. Lenalidomid
- Bcl-2 Protein Inhibitoren wie beispielsweise Obatoclox, Oblimersen Natrium und Gossypol;
- 20 • CD20 Rezeptor Antagonisten wie beispielsweise Rituximab;
- Ribonukleotid Reduktase Inhibitoren wie Gemcitabin;
- Tumor Nekrose Apoptose einleitende Ligand-Rezeptor 1 Agonisten wie beispielsweise Mapatumumab;
- 5-Hydroxytryptamin Rezeptor Antagonisten wie beispielsweise rEV598, Xaliprodo, Palonosetron-Hydrochlorid, Granisetron, Zindol und AB-1001;
25

- Integrin Inhibitoren einschliesslich Alpha5-beta1 Integrin Inhibitoren z. B. E7820, JSM 6425, Volociximab und Endostatin;
- Androgen Rezeptor Antagonisten einschliesslich z.B. Nandrolon Decanoat, Fluoxymesteron, Android, Prost-aid, Andromustin, Bicalutamid, Flutamid, Apo-cyproteron, Apo-flutamid,
5 Chlormadinon Acetat, Androcur, Tabi, Cyproteron Acetat und Nilutamid;
- Aromatase Inhibitoren wie z. B. Anastrozol, Letrozol, Testolacton, Exemestan, Aminoglutethimid und Formestan;
- Matrix Metalloproteinase Inhibitoren;
- Weitere zur Krebstherapie eingesetzte Wirkstoffe einschliesslich z. B. Alitretinoin, Ampligen,
10 Atrasentan Bexaroten, Bortezomib, Bosentan, Calcitriol, Exisulind, Fotemustin, Brondonat, Miltefosin, Mitoxantron, I-Asparaginase, Procarbazin, Dacarbazin, Hydroxycarbamid, Pegaspargase, Pentostatin, Tazaroten, Velcad, Gallium-Nitrat, Canfosfamid, Darinaparsin und Tretinoin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Krebserkrankungen in
15 Verbindung mit Strahlentherapie und/ oder chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Appli-
25 kationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit
30 magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Frei-

setzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- 5 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.
- 10 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.
- 15

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale und die intravenöse Applikation.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.
- 20
- 25

- Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.
- 30

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindest-

5 menge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Abkürzungen und Akronyme:

abs.	absolut
Ac ₂ O	Acetanhydrid
AcOH	Essigsäure
aq.	wässrig
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplett (bei NMR)
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LHMDS	Lithium- <i>N,N</i> -bistrimethylsilylamid
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minute(n)
MPLC	Mitteldruckchromatographie
MS	Massenspektrometrie
mz	Multipllett, zentriert (bei NMR)
n-Bu	n-Butyl
NMR	Kernresonanzspektrometrie
o-Tol	ortho-Tolyl
Ph	Phenyl
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
sbr	Singulett, breit (bei NMR)
sept	Septett (bei NMR)
t-Bu	tert.-Butyl

THF	Tetrahydrofuran
tt	Triplett von Triplett (bei NMR)
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Mischung)

LC-MS- und HPLC-Methoden:

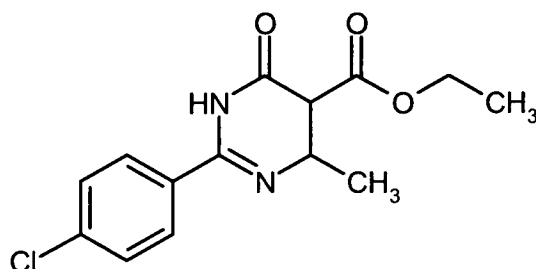
Methode 1 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD;
Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige
5 Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A
→ 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0
min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795;
Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser +
10 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:
0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 3.0 min 5%A → 4.0 min 5%A → 4.01 min 90%A; Fluss: 2
ml/min;; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795;
15 Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4.6 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml
50%ige Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min
10% B → 7.0 min 95% B → 9.0 min 95% B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 7.0 min 2.0
ml/min → 9.0 min 2.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



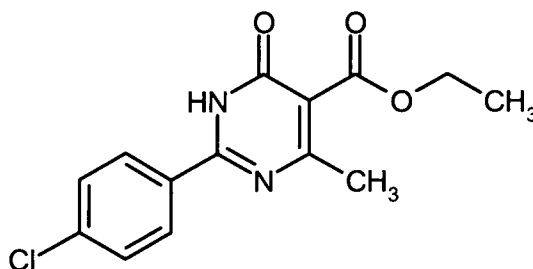
- 5 Zu einer Lösung aus 3.66 g (53.703 mmol) Natriumethylat und 5.00 g (29.537 mmol) 4-Chlorbenzamidin-Hydrochlorid in 50 ml Ethanol werden unter Argonatmosphäre 5.00 g (26.851 mmol) Ethylidenmalonsäurediethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
- 10 Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so 6.86 g (75% d. Th.) Rohprodukt in 86%iger Reinheit (LC-MS), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 3.40 (d, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.53 (sbr, 1H).

15 **Beispiel 2A**

2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



- Eine Lösung aus 3.00 g (ca. 8.753 mmol) Beispiel 1A, 1.56g (8.753 mmol) N-Bromsuccinimid, 212 mg (0.875 mmol) Dibenzoylperoxid und 1.81g (13.130 mmol) im Mörser gemahlene
- 20 Kaliumcarbonat in 150 ml Dioxan wird 1h bei Rückflußtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt und anschließend mit

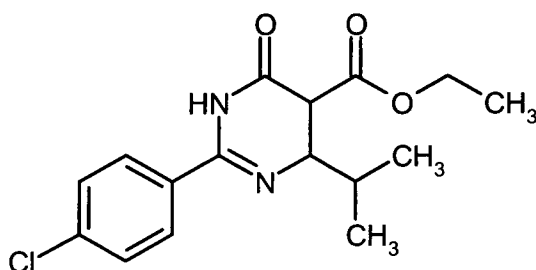
Dichlormethan und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so 2.5g (66% d. Th.) Rohprodukt in 71%iger Reinheit (LC-MS), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 293 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.28 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 13.11 (sbr, 1H).

Beispiel 3A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(1-methylethyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



10

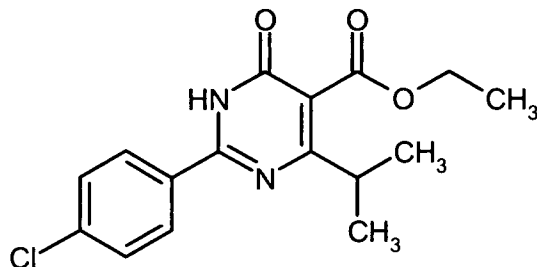
Zu einer Lösung aus 1.59 g (23.336 mmol) Natriumethylat und 2.45 g (12.835 mmol) 4-Chlorbenzamidin-Hydrochlorid in 10 ml Ethanol unter Argonatmosphäre werden 2.5 g (11.668 mmol) (2-Methylpropyliden)malonsäurediethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6.5h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingeeengt, in
 15 Dichlormethan aufgenommen und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so 3.03 g (60% d. Th.) Rohprodukt (75 %ige Reinheit (LC-MS)), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 323 [M+H]^+$.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.87 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.76 (dd, 1H), 4.16 (q, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 11.01 (sbr, 1H).

Beispiel 4A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(1-methylethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



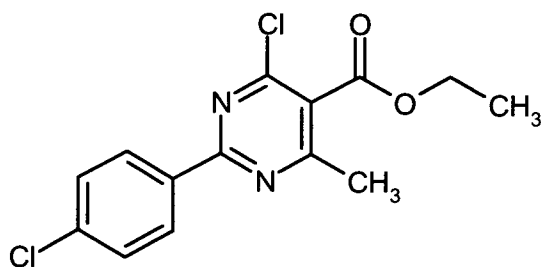
Eine Lösung aus 3.00 g (ca. 6.970 mmol) Beispiel 3A, 1.24 g (6.970 mmol) N-Bromsuccinimid, 0.34 mg (1.394 mmol) Dibenzoylperoxid und 1.44 g (10.456 mmol) im Mörser gemahlenes Kaliumcarbonat in 100 ml Dioxan wird über Nacht unter Argonatmosphäre bei
 5 Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und anschließend die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Man erhält so 2.46 g (51% d. Th.) Rohprodukt in 46 %iger Reinheit (LC-MS), welches ohne
 10 weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.50$ min; MS (ESIpos): $m/z = 321$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.18 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.20 (d, 2H).

Beispiel 5A

15 4-Chlor-2-(4-Chlorphenyl)-6-methylpyrimidin-5-carbonsäureethylester

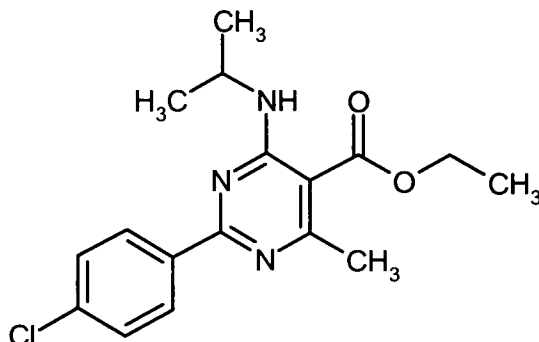


1.5 g (5.124 mmol) Beispiel 2A in 19.1 ml (204.971 mmol) Phosphoroxychlorid werden 2h bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert. Der Rückstand wird mit einer 25%igen wässrigen Ammoniumhydroxid-Lösung versetzt, mit 1N Salzsäure auf pH 7 gestellt und
 20 anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so 1.38 g (87% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 311$ $[M+H]^+$.

Beispiel 6A

2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]pyrimidin-5-carbonsäureethylester



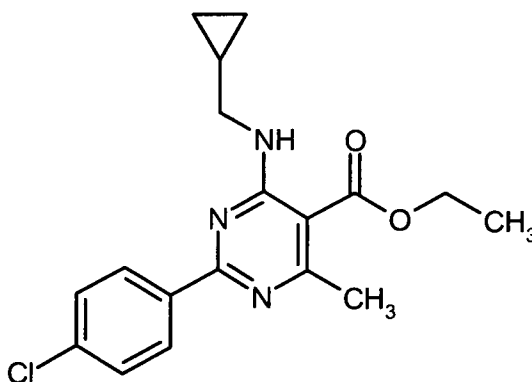
Zu einer Lösung aus 250 mg (0.803 mmol) Beispiel 5A in 4 ml Tetrahydrofuran wird 203 mg
5 (2.01 mmol) Triethylamin und 71 mg (1.205 mmol) Isopropylamin addiert. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 250 mg (91% d. Th.) der Zielverbindung

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 2.60 (t, 3H), 3.23-3.30 (m,
10 1H), 4.32 (q, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.90 (sbr, 1H), 8.36 (d, 2H).

Beispiel 7A

2-(4-Chlorphenyl)-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-6-methylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



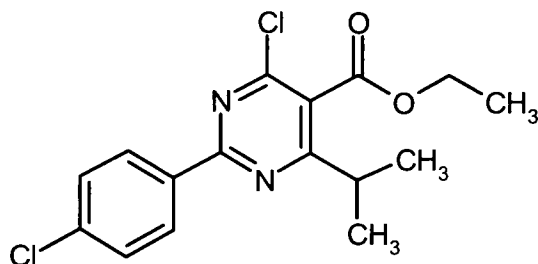
Zu einer Lösung aus 100 mg (0.321 mmol) Beispiel 5A in 1.6 ml Tetrahydrofuran wird 81 mg
15 (0.803 mmol) Triethylamin und 34 mg (0.482 mmol) Cyclopropylmethylamin addiert. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 100 mg (97% d. Th.) der Zielverbindung

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 346$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.29-0.32 (m, 2H), 0.46-0.50 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.45 (dd, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.22 (sbr, 1H), 8.37 (d, 2H).

Beispiel 8A

- 5 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

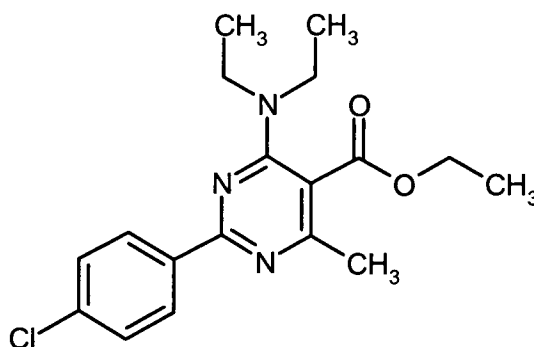


- 1.5 g (ca. 2.151 mmol) Beispiel 4A in 8 ml (86.041 mmol) Phosphoroxchlorid werden 2h bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert. Der Rückstand wird mit einer 25%igen wässrigen Ammoniumhydroxid-Lösung versetzt, mit 1N Salzsäure auf pH 7 gestellt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel säulenchromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 50/1 → 20/1). Man erhält so 540 mg (55% d. Th.) Rohprodukt in 74 %iger Reinheit (LC-MS), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 339$ $[M+H]^+$.

- 15 Beispiel 9A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(diethylamino)-6-methylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.321 mmol) Beispiel 5A in 2 ml Tetrahydrofuran wird 1.8 ml (13.498 mmol) Triethylamin und 35 mg (0.482 mmol) Diethylamin addiert. Das Reaktionsgemisch

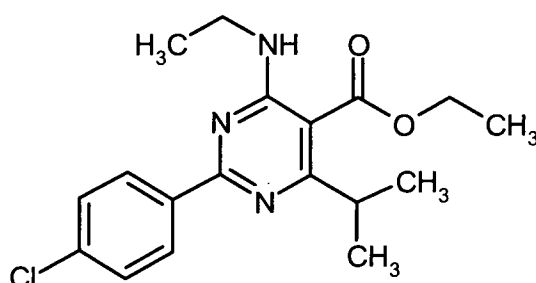
wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 100 mg (90 % d. Th.) der Zielverbindung

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 348$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.17 (t, 6H), 1.32 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.50 (q, 4H),
5 4.33 (q, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.59 (sbr, 1H).

Beispiel 10A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(ethylamino)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

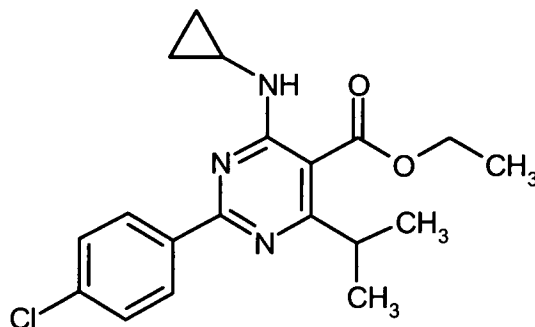


Zu einer Lösung aus 60mg (ca. 0.131 mmol) Beispiel 8A in 0.8 ml THF werden 9 mg (0.196
10 mmol) Ethylamin und 0.8 ml (5.498 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt. Man erhält so 55 mg (100 % Th.) der Zielverbindung in 90 %-iger Reinheit (LC-MS).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 348$ $[M+H]^+$.

15 Beispiel 11A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclopropylamino)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

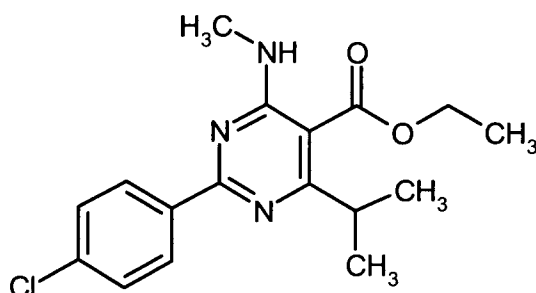


Zu einer Lösung aus 60 mg (ca. 0.131 mmol) Beispiel 8A in 0.8 ml THF werden 11 mg (0.196 mmol) Cyclopropanamin und 556 mg (5.498 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wird ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10/90 → 90/10). Man erhält so 40 mg (85 % Th.) der Zielverbindung .

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Beispiel 12A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(methylamino)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

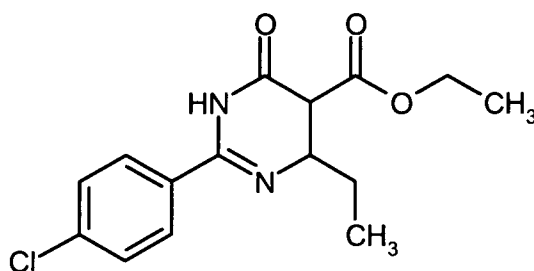


10 Zu einer Lösung aus 60 mg (ca. 0.131 mmol) Beispiel 8A in 0.8 ml THF werden 0.09 ml (0.196 mmol) Methanamin-Lösung (2M in THF) und 556 mg (5.498 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wird ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10). Man erhält so 60 mg (100 % Th.) der Zielverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

Beispiel 13A

2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester

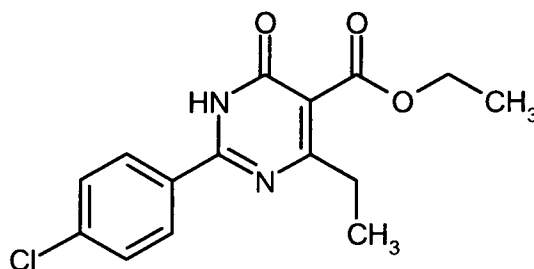


7.09 ml (18.98 mmol) Natriumethylat-Lösung (21 Gew-% in Ethanol) wird vorgelegt. Dann werden 2.10 g (10.43 mmol) 4-Chlorbenzamidin-Hydrochlorid als Lösung in 50 ml Ethanol und

- 1.90 g (9.49 mmol) Propylidenmalonsäurediethylester [B. C. Ranu, R. Jana, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 3767-3770] unter Argonatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingengt, in Wasser aufgenommen, mit 1N Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird mittels einer präparativen MPLC aufgereinigt (Biotage 40M Kartusche; Laufmittel: Isohexan / Essigsäureethylester = 1 / 1). Man erhält so 1.37 g (35% d. Th.) Rohprodukt (82 %ige Reinheit (LC-MS)), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.
- 10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 309$ $[M+H]^+$.

Beispiel 14A

2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



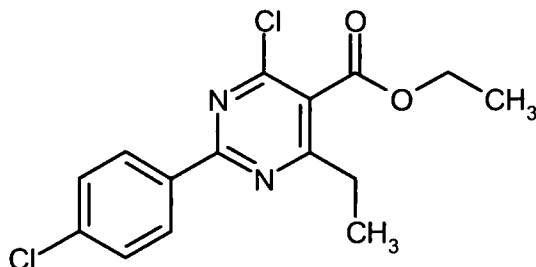
- 1.38 g (4.47 mmol) Beispiel 13A wird in 40 ml Tetrachlormethan gelöst und unter Argonatmosphäre mit 0.835 g (4.69 mmol) N-Bromsuccinimid, 0.054 mg (0.223 mmol) Dibenzoylperoxid und 6.18 g (44.69 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wird bei Rückflußtemperatur 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann werden die flüchtigen Komponenten durch Destillation bei vermindertem Druck abgetrennt. Man erhält so 1.25 g (73% d. Th.) Rohprodukt in 80-%iger Reinheit (LC-MS), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.
- 20

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 307$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.83 (mz, 2H), 4.45 (q, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 12.78 (sbr, 1H).

Beispiel 15A

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-ethylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



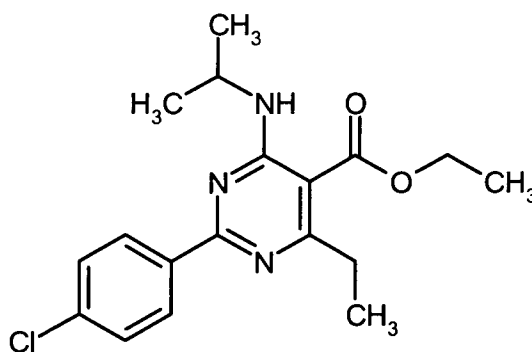
- 1.25 g (3.26 mmol) Beispiel 14A und 12.2 ml Phosphorylchlorid werden 2h bei Rückflußtemperatur gerührt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand vorsichtig und unter Eiskühlung in Wasser aufgenommen.
- 5 Anschließend wird mit 25%-iger wässriger Ammoniak-Lösung versetzt, dann mit 1N Salzsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels einer präparativen MPLC aufgereinigt (Biotage 40M Kartusche; Laufmittel: Isohexan / Essigsäureethylester = 7 / 3). Man erhält so 560 mg (52% d. Th.) der
- 10 Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 325$ $[M]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.84 (q, 2H), 4.45 (q, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.37 (d, 2H).

Beispiel 16A

- 15 2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-[(1-methylethyl)amino]pyrimidin-5-carbonsäureethylester



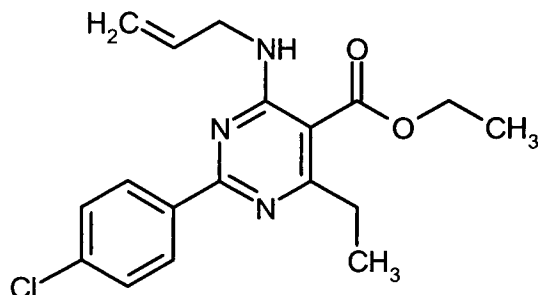
- 100 mg (0.31 mmol) Beispiel 15A, 39 μl (0.46 mmol) Isopropylamin und 107 μl (0.77 mmol) Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann über Nacht bei 80°C umgesetzt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand
- 20 wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 \rightarrow 90:10). Man erhält so 42 mg (39% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 348$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 2.89 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.45 (mz, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.38 (d, 2H).

Beispiel 17A

- 5 2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-(prop-2-en-1-ylamino)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



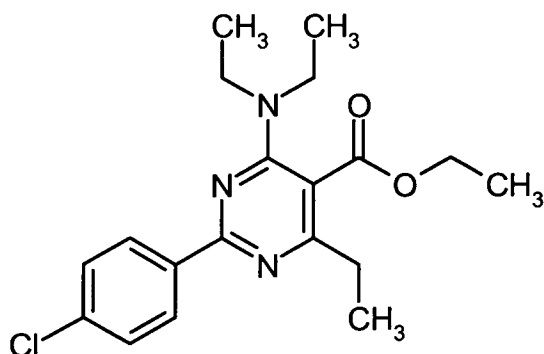
- 100 mg (0.31 mmol) Beispiel 15A, 35 μl (0.46 mmol) Allylamin und 107 μl (0.77 mmol) Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann über Nacht bei 80°C umgesetzt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 \rightarrow 90:10). Man erhält so 70 mg (66% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 346$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.87 (q, 2H), 4.20 (mz, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.12 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.99 (mz, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.02 (t, 1H), 8.37 (d, 2H).

- 15 **Beispiel 18A**

2-(4-Chlorphenyl)-4-(diethylamino)-6-ethylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



100 mg (0.31 mmol) Beispiel 15A, 48 μ l (0.46 mmol) Diethylamin und 107 μ l (0.77 mmol) Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann über Nacht bei 80°C umgesetzt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 →

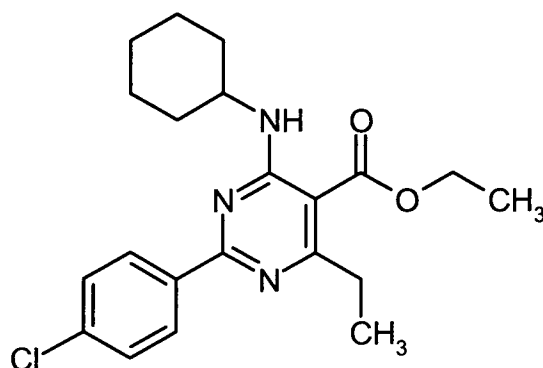
5 90:10). Man erhält so 90 mg (81% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 362$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.17 (t, 6H), 1.22 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.59 (q, 2H), 3.51 (q, 4H), 4.33 (q, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.33 (d, 2H).

Beispiel 19A

10 2-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclohexylamino)-6-ethylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



100 mg (0.31 mmol) Beispiel 15A, 53 μ l (0.46 mmol) Cyclohexylamin und 107 μ l (0.77 mmol) Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann über Nacht bei 80°C umgesetzt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 →

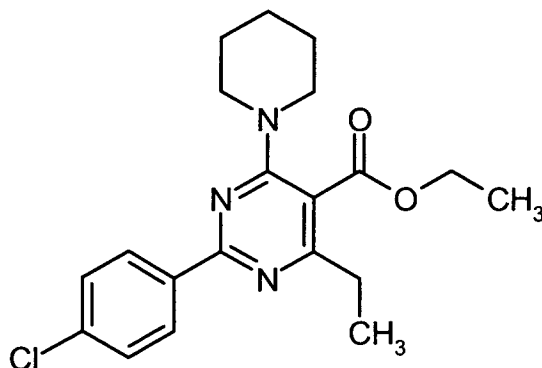
15 90:10). Man erhält so 43 mg (36% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 388$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.18-1.51 (m, 11H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (mz, 2H), 2.91 (q, 2H), 4.17 (mz, 1H), 4.34 (q, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.36 (d, 2H).

20 Beispiel 20A

2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-piperidin-1-ylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



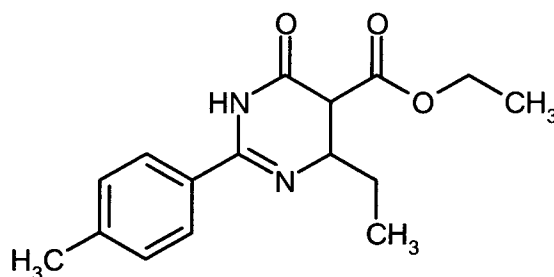
100 mg (0.31 mmol) Beispiel 15A, 46 μ l (0.46 mmol) Piperidin und 107 μ l (0.77 mmol) Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann über Nacht bei 80 °C umgesetzt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand
 5 wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 \rightarrow 90:10). Man erhält so 123 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 374$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 3.58 (mz, 4H), 4.32 (q, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.34 (d, 2H).

10 **Beispiel 21A**

4-Ethyl-2-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



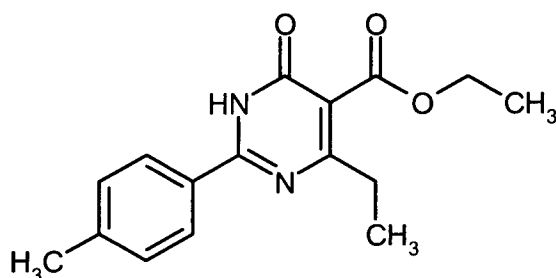
7.46 ml (19.98 mmol) Natriumethylat-Lösung (21 Gew-% in Ethanol) wird vorgelegt. Dann werden 1.47 g (10.99 mmol) 4-Methylbenzamidin in 50 ml Ethanol und 2.00 g (9.99 mmol)
 15 Propylidenmalonsäurediethylester [B. C. Ranu, R. Jana, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 3767-3770] unter Argonatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingeeengt, in Wasser aufgenommen, mit 1N Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am
 20 Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird mittels einer präparativen MPLC

aufgereinigt (Biotage 40M Kartusche; Laufmittel: Isohexan / Essigsäureethylester = 1 / 1). Man erhält so 1.32 g (37% d. Th.) Rohprodukt (88 %-ige Reinheit (LC-MS)), welches ohne weitere Reinigungsoperationen umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.44$ min; MS (ESIpos): $m/z = 289$ $[M+H]^+$.

5 Beispiel 22A

4-Ethyl-2-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonsäureethylester



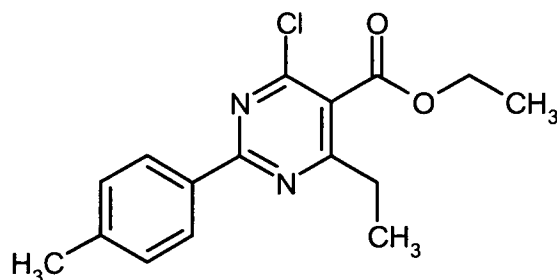
1.32 g (4.58 mmol) Beispiel 21A werden in 40 ml Tetrachlormethan gelöst und unter Argon mit 0.856 g (4.81 mmol) N-Bromsuccinimid, 0.055 mg (0.229 mmol) Dibenzoylperoxid und 6.32 g
 10 (45.78 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wird 30 min bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann werden die flüchtigen Komponenten durch Destillation bei vermindertem Druck abgetrennt. Man erhält so 1.31 g Rohprodukt, welches aus 2-[4-(Brommethyl)phenyl]-4-ethyl-6-oxo-1,6-
 15 dihydropyrimidin-5-carbonsäureethylester und der Zielsubstanz im Verhältnis 1.5:1 besteht. Das so gewonnene Rohmaterial wird in 40 ml Ethanol aufgenommen und unter Argon mit 26 mg (0.247 mmol) Palladium auf Kohle (10 w/w), als auch mit 779 mg (12.35 mmol) Ammoniumformiat versetzt. Anschließend wird 30 min bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert. Das so erhaltene Rohmaterial wird dann abschließend mittels
 20 einer präparativen MPLC aufgereinigt (Biotage 40M Kartusche; Laufmittel: Isohexan / Essigsäureethylester = 1 / 1). Man erhält so 450 mg (35% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 287$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 12.97 (sbr, 1H).

25 Beispiel 23A

4-Chlor-6-ethyl-2-(4-methylphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



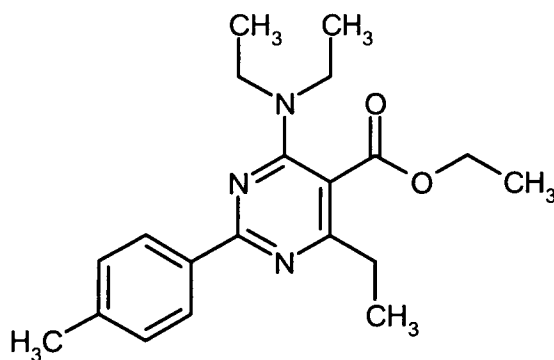
450 mg (1.60 mmol) Beispiel 22A und 5.96 ml Phosphorylchlorid werden 2 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand vorsichtig und unter Eiskühlung in Wasser aufgenommen. Anschließend wird mit 25%iger wässriger Ammoniak-Lösung versetzt, dann mit 1N Salzsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann werden die flüchtigen Komponenten durch Destillation bei vermindertem Druck abgetrennt. Der Rückstand wird mittels einer präparativen MPLC aufgereinigt (Biotage 40M Kartusche; Laufmittel: Isohexan / Essigsäureethylester = 7 / 3). Man erhält so 421 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 305$ $[M]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.82 (q, 2H), 4.44 (q, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.27 (d, 2H).

Beispiel 24A

15 4-(Diethylamino)-6-ethyl-2-(4-methylphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



100 mg (0.328 mmol) Beispiel 23A, 51 μl (0.492 mmol) Diethylamin und 114 μl (0.820 mmol) Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann 3h bei 80°C umgesetzt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird

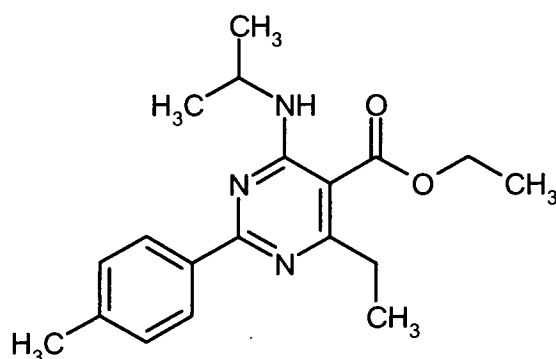
mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10).
Man erhält so 78 mg (66% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 342$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.17 (t, 6H), 1.22 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.37 (s, 3H),
5 2.58 (q, 2H), 3.50 (q, 4H), 4.32 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 8.23 (d, 2H).

Beispiel 25A

4-Ethyl-6-[(1-methylethyl)amino]-2-(4-methylphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



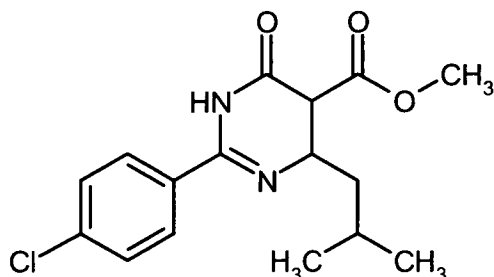
100 mg (0.328 mmol) Beispiel 23A, 42 μl (0.492 mmol) Diethylamin und 114 μl (0.820 mmol)
10 Triethylamin werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann 2h bei 80°C umgesetzt. Dann
werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird
mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10).
Man erhält so 68 mg (62% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 328$ $[M+H]^+$.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 2.38 (s, 3H),
2.90 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.45 (mz, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.28 (d, 2H).

Beispiel 26A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methylpropyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester



3.0 g (22.71 mmol) Malonsäuredimethylester , 2.15 g (24.98 mmol) 3-Methylbutanal, 0.22 ml (2.27 mmol) Piperidin und 0.13 ml (2.27 mmol) Essigsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und über Nacht am inversen Wasserabscheider bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Die flüchtigen

5 Komponenten werden am Rotationsverdampfer abgetrennt. Man erhält so (3-Methylbutyliden)-propan säuredimethylester, welcher ohne weitere Reinigungsoperationen umgesetzt wird. Zu einer Mischung von 3.52 g (51.78 mmol) Natriumethylat und 5.44 g (24.48 mmol) 4-Chlorbenzamidin-Hydrochlorid in 50 ml Methanol werden unter Argonatmosphäre 5.18g (~25.89 mmol) des so gewonnenen Rohmaterials zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei

10 Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingeeengt und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit Wasser und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so 5.02 g (40% d. Th.) Rohprodukt in 66%-iger Reinheit (LC-MS), welches ohne weitere Reinigungsschritte

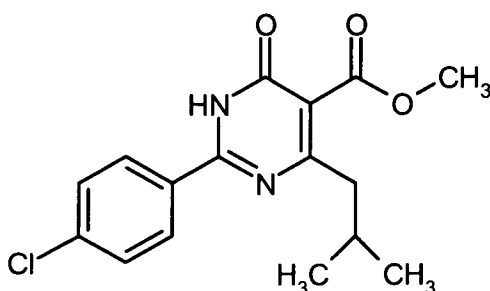
15 umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.83$ min; MS (EIpos): $m/z = 323$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.93 (dd, 6H), 1.15-1.23 (dd, 1H), 1.46-1.53 (dd, 1H), 2.06 (sbr, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.93-4.00 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 11.15 (sbr, 1H).

20 **Beispiel 27A**

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methylpropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester



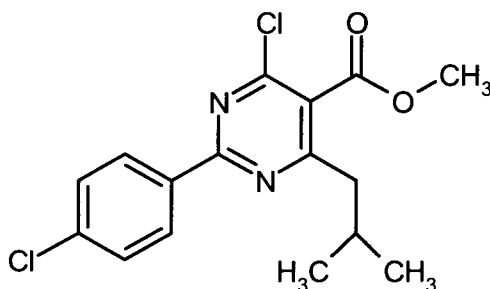
Eine Mischung aus 5.02 g (~10.27 mmol) Beispiel 26A, 1.83 g (10.27 mmol) N-Bromsuccinimid, 497 mg (2.05 mmol) Dibenzoylperoxid und 2.13 g (15.40 mmol) gemahlene Kaliumcarbonat in 120 ml Dioxan wird unter Argonatmosphäre 3 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und anschließend eingengt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wird erst mit Wasser und dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohmaterial wird mit Acetonitril versetzt und die entstandenen Kristalle werden abgesaugt. Dann wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 1.47 g (40% d. Th.) der Zielverbindung in 88%iger Reinheit (LC-MS), welche ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.02$ min; MS (EIpos): $m/z = 321$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.92 (d, 6H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.41 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.61 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 13.13 (sbr, 1H).

Beispiel 28A

15 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-(2-methylpropyl)pyrimidine-5-carbonsäuremethylester



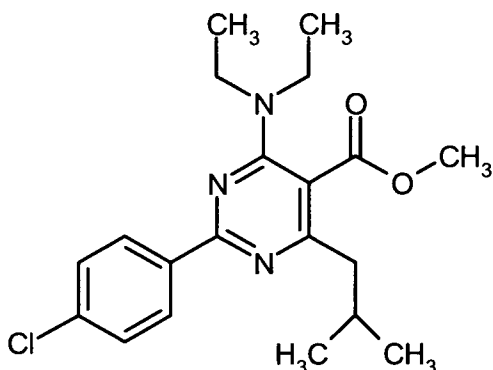
400 mg (~1.10 mmol) Beispiel 27A und 4.09 ml (43.89 mmol) Phosphorylchlorid werden 1h bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert. Der Rückstand wird mit einer Ammoniumhydroxid-Lösung (25%ig in Wasser) versetzt, mit 1 N Salzsäure auf pH 7 gestellt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält so 416 mg (98% d. Th.) Rohprodukt in 88%iger Reinheit (LC-MS), welches ohne weitere Reinigungsoperation umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.76$ min; MS (EIpos): $m/z = 339$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.93 (d, 6H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.68 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.64 (d, 2H), 8.36 (d, 2H).

Beispiel 29A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(diethylamin)-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester



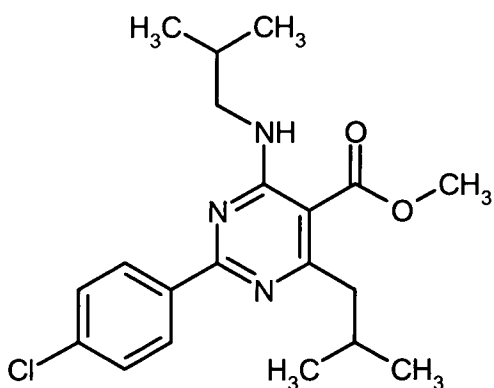
Zu einer Lösung aus 60 mg (0.177 mmol) Beispiel 28A in 1.2 ml THF werden 19 mg (0.265
5 mmol) Diethylamin und 45 mg (0.442 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird über
Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung
weiter eingesetzt. Man erhält so 36 mg (54 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.79$ min; MS (EIpos): $m/z = 376$ [M+H]⁺.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 (d, 6H), 1.17 (t, 6H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.44 (d,
10 2H), 3.49 (q, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.56 (d, 2H), 8.32 (d, 2H).

Beispiel 30A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methylpropyl)-6-[(2-methylpropyl)amino]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester



15 Zu einer Lösung aus 60 mg (0.177 mmol) Beispiel 28A in 1.2 ml THF werden 19 mg (0.265
mmol) Isobutylamin und 45 mg (0.442 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird über

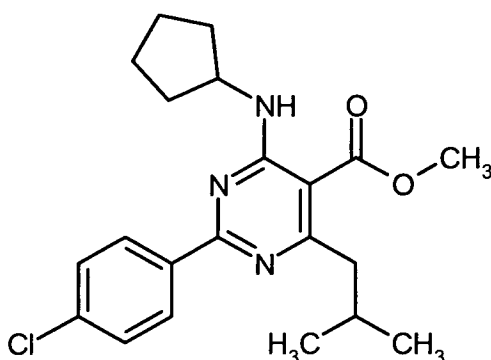
Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 41 mg (62 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.94$ min; MS (EIpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 0.93 (d, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.73 (d, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.35 (d, 2H).

Beispiel 31A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclopentylamino)-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester



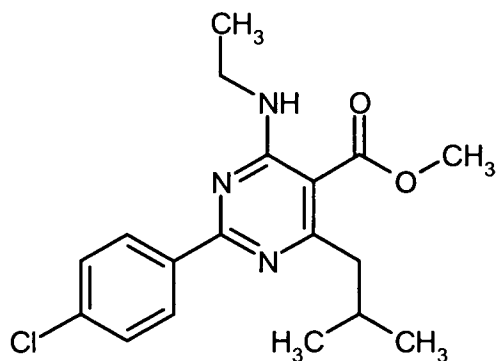
Zu einer Lösung aus 60 mg (0.177 mmol) Beispiel 28A in 1.2 ml THF werden 23 mg (0.265 mmol) Cyclopentylamin und 45 mg (0.442 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 43 mg (63 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.99$ min; MS (EIpos): $m/z = 388$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.48-1.76 (6H), 2.03-2.18 (3H), 2.74 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.48-4.56 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.36 (d, 2H).

Beispiel 32A

2-(4-Chlorphenyl)-4-(ethylamino)-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester



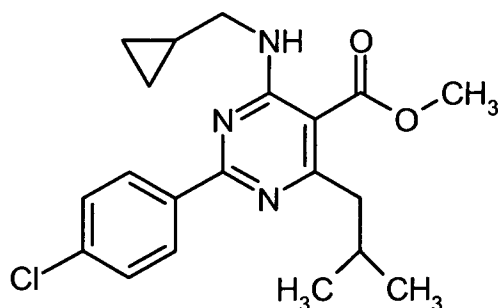
Zu einer Lösung aus 60 mg (0.177 mmol) Beispiel 28A in 1.2 ml THF werden 12 mg (0.265 mmol) Ethylamin und 45 mg (0.442 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird bei über Nacht 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 32 mg (53 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.79$ min; MS (EIpos): $m/z = 348$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.21 (t, 3H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.70 (d, 2H), 2.54-3.60 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.74 (t, 1H), 8.36 (d, 2H).

Beispiel 33A

10 2-(4-Chlorphenyl)-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester



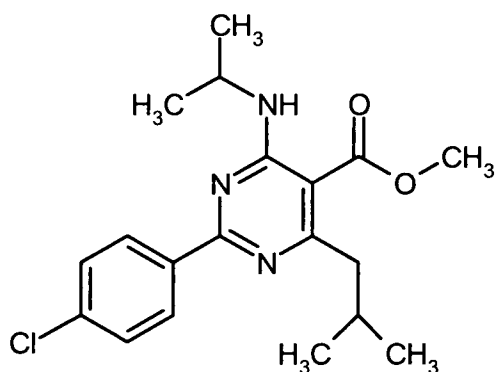
Zu einer Lösung aus 60 mg (0.177 mmol) Beispiel 28A in 1.2 ml THF werden 19 mg (0.265 mmol) Cyclopropanmethylamin und 45 mg (0.442 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und ohne weitere Aufarbeitung weiter eingesetzt. Man erhält so 31 mg (47 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.88$ min; MS (EIpos): $m/z = 374$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.28-0.32 (m, 2H), 0.43-0.49 (m, 2H), 0.91 (d, 6H), 1.13-1.17 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.73 (d, 2H), 3.42 (dd, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.90 (t, 1H), 8.36 (d, 2H).

Beispiel 34A

- 5 2-(4-Chlorphenyl)-4-[(1-methylethyl)amin]-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

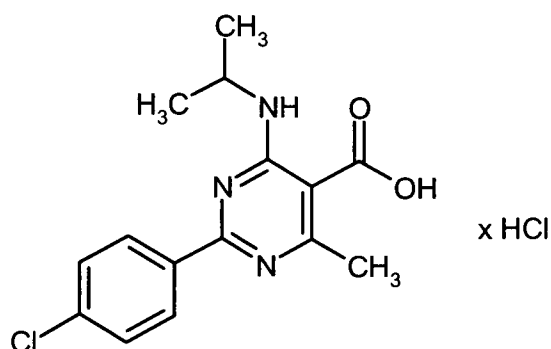


- Zu einer Lösung aus 60 mg (0.177 mmol) Beispiel 28A in 1.2 ml THF werden 16 mg (0.265 mmol) Isopropylamin und 45 mg (0.442 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird 30 h bei 80°C gerührt. Dann werden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel in Vakuum eingedampft und das Rohprodukt chromatographisch an Kiesegel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Man erhält so 35 mg (49 % d. Th.) der Zielverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 3): R_t = 3.49 min; MS (EIpos): m/z = 362 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.25 (d, 6H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.73 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.23-4.51 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.35 (d, 2H).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



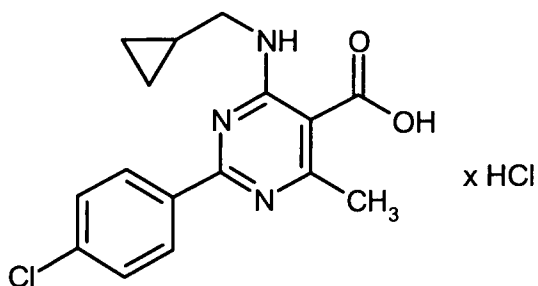
- 5 Zu einer Lösung aus 250 mg (0.749 mmol) Beispiel 6A in 15.6 ml Ethanol werden 7.5 ml (14.978 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt und die flüchtigen Komponenten im Vakuum abdestilliert. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 195 mg (74% d. Th.) der
- 10 Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 306$ $[M+H-HCl]^+$.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.27 (d, 6H), 2.68 (s, 3H), 4.45-4.52 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.63 (sbr).

Beispiel 2

- 15 2-(4-Chlorphenyl)-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-6-methylpyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.289 mmol) Beispiel 7A in 6 ml Ethanol werden 2.9 ml (5.783 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure auf pH 1

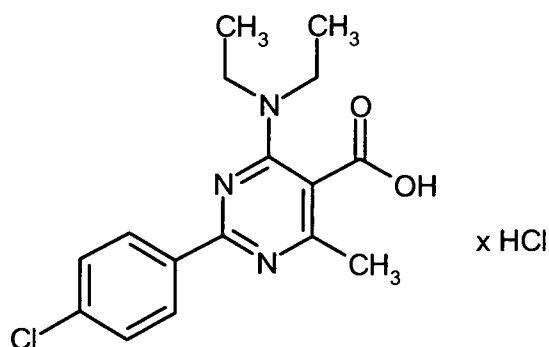
gestellt und die flüchtigen Komponenten im Vakuum abdestilliert. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 83 mg (79% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 318$ $[M+H-HCl]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.29-0.33 (m, 2H), 0.46-0.51 (m, 2H), 1.14-1.19 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.48 (dd, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.75 (sbr).

Beispiel 3

2-(4-Chlorphenyl)-4-(diethylamino)-6-methylpyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



- 10 100 mg (0.287 mmol) Beispiel 9A werden in 6 ml Ethanol aufgenommen und mit 2.8 ml (5.75mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei 140°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 90:10) aufgereinigt. Man erhält so 15 mg (28% d. Th.) der
- 15 Zielverbindung.

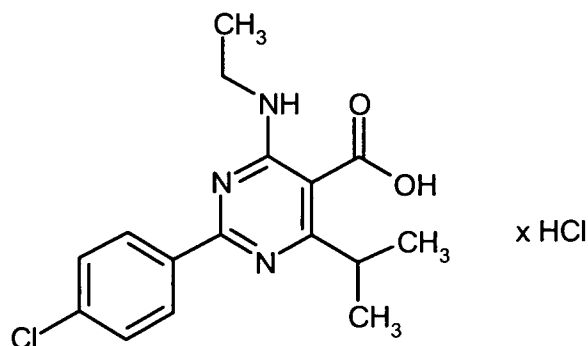
Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 25 mg (24% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 320$ $[M+H]^+ -HCl$.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.19 (t, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.57 (q, 4H), 7.55 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 13.58 (sbr, 1H).

Beispiel 4

2-(4-Chlorphenyl)-4-(ethylamino)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



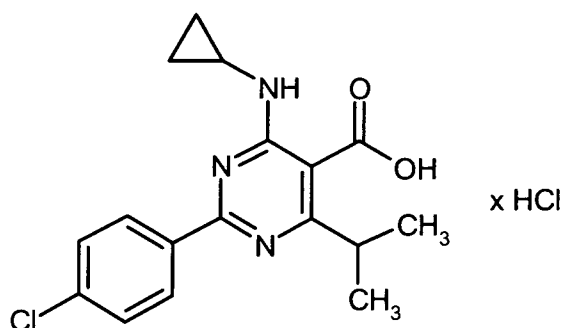
55 mg (ca. 0.142 mmol) Beispiel 10A werden in 2 ml Ethanol aufgenommen und mit 1.4 ml (2.846 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 20 min bei 140°C und dann 20 min bei 150°C in einer Single Mode-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und der wässrige Rückstand aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 15 mg (27% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 319 [M+H-HCl]+.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (sbr, 1H), 8.38 (d, 2H), 13.59 (sbr, 1H).

Beispiel 5

2-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclopropylamino)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



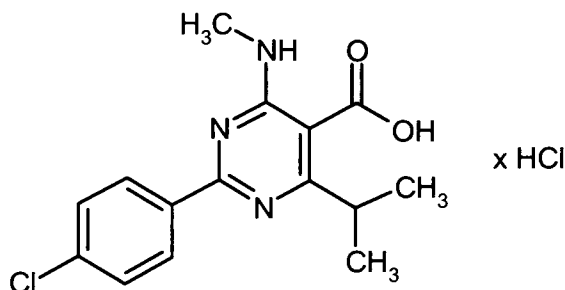
80 mg (0.222 mmol) Beispiel 11A werden in 3 ml Ethanol aufgenommen und mit 2.2 ml (4.446 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 20 min bei 140°C in einer Single Mode-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und der wässrige Rückstand aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 82 mg (91% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 332$ $[M+H-HCl]^+$.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.56-0.60 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 2.98-3.03 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.86 (sbr, 1H), 8.43 (d, 2H).

Beispiel 6

- 5 2-(4-Chlorphenyl)-4-(methylamino)-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



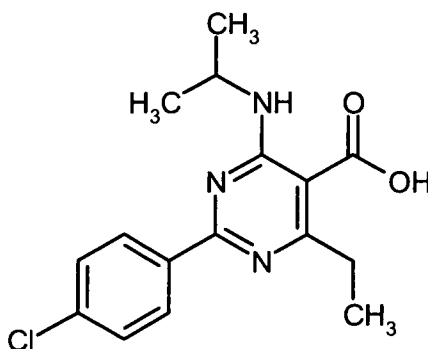
- 60 mg (0.180 mmol) Beispiel 12A werden in 2 ml Ethanol aufgenommen und mit 1.8 ml (3.595 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 20 min bei 140°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird
10 eingengt und der wässrige Rückstand aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 60 mg (97% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.46$ min; MS (ESIpos): $m/z = 306$ $[M+H-HCl]^+$.

- 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22 (d, 6H), 3.02 (d, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.82 (sbr, 1H),
15 8.40 (d, 2H).

Beispiel 7

- 2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-[(1-methylethyl)amino]pyrimidin-5-carbonsäure



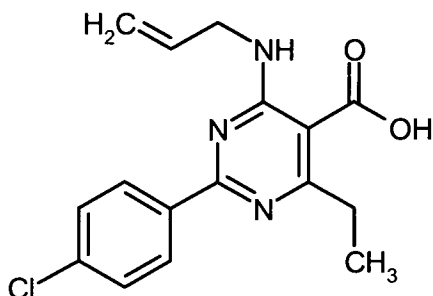
42 mg (0.121 mmol) Beispiel 16A werden in 5 ml Ethanol aufgenommen und mit 193 mg (4.83 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Nach Addition von ein paar Tropfen Wasser wird 2h bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Der Ansatz wird eingeeengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Dann werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 90:10) aufgereinigt. Man erhält so 8 mg (21% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.17-1.31 (m, 9H), 2.97 (q, 2H), 4.44 (mz, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 13.57 (sbr, 1H).

Beispiel 8

2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-(prop-2-en-1-ylamino)pyrimidin-5-carbonsäure



15 70 mg (0.202 mmol) Beispiel 17A werden in 5 ml Ethanol aufgenommen und mit 323 mg (8.10 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Nach Addition von ein paar Tropfen Wasser wird 2h bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Der Ansatz wird eingeeengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Dann werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Man erhält so 55 mg (86% d. Th.) der Zielverbindung.

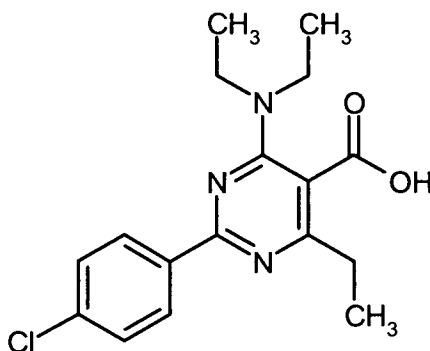
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 318$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.22 (mz, 2H), 5.12 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 6.00 (mz, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.32-8.42 (m, 3H), 13.60 (sbr, 1H).

Beispiel 9

25 2-(4-Chlorphenyl)-4-(diethylamino)-6-ethylpyrimidin-5-carbonsäure

- 57 -



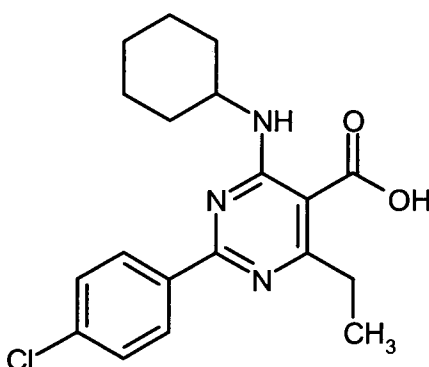
90 mg (0.249 mmol) Beispiel 18A werden in 5 ml Ethanol aufgenommen und mit 398 mg (9.95 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Nach Addition von ein paar Tropfen Wasser wird über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird abschließend mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 90:10) aufgereinigt. Man erhält so 54 mg (65% d. Th.) der Zielverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.16-1.26 (m, 9H), 2.65 (q, 2H), 3.57 (q, 4H), 7.56 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 13.59 (sbr, 1H).

Beispiel 10

2-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclohexylamino)-6-ethylpyrimidin-5-carbonsäure



15

43 mg (0.111 mmol) Beispiel 19A werden in 5 ml Ethanol aufgenommen und mit 177 mg (4.43 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Nach Addition von ein paar Tropfen Wasser wird über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x):

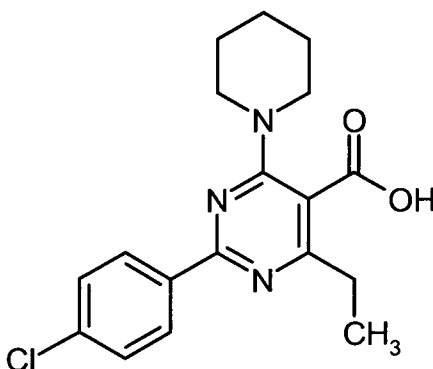
Dann werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 90:10) aufgereinigt. Man erhält so 7 mg (18% d. Th.) der Zielverbindung.

5 LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.51 (m, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.96 (mz, 2H), 2.98 (q, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (mz, 1H), 8.36 (d, 2H), 13.59 (sbr, 1H).

Beispiel 11

2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-6-piperidin-1-ylpyrimidin-5-carbonsäure



10

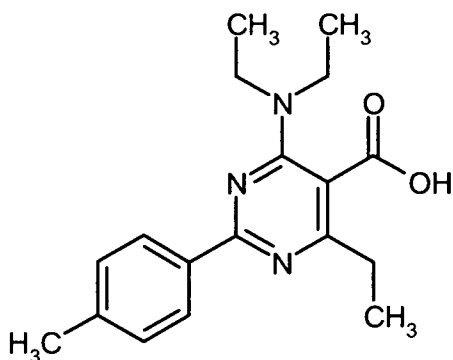
126 mg (0.337 mmol) Beispiel 20A werden in 5 ml Ethanol aufgenommen und mit 539 mg (13.48 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Nach Addition von ein paar Tropfen Wasser wird über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Der Ansatz wird eingeeengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x) und die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Man erhält so 104 mg (87% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 346$ $[M+H]^+$.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.53-1.73 (m, 6H), 2.73 (q, 2H), 3.65 (mz, 4H), 7.57 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 13.51 (sbr, 1H).

Beispiel 12

4-(Diethylamino)-6-ethyl-2-(4-methylphenyl)pyrimidin-5-carbonsäure



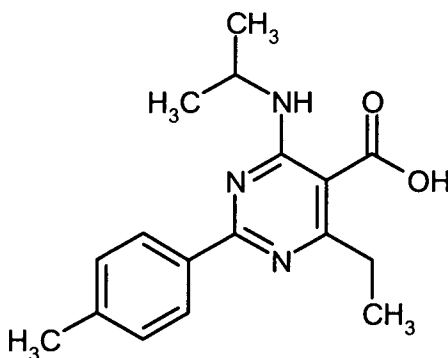
78 mg (0.228 mmol) Beispiel 24A werden in 3 ml Ethanol aufgenommen und mit 365 mg (9.14 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Anschließend wird über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Da der Umsatz unvollständig verbleibt, wird 15 min bei 140°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) temperiert. Der Ansatz wird eingengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Dann werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt. Abschließend wird am Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 60 mg (80% d. Th.) der Zielverbindung.

10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.14-1.27 (m, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.66 (q, 2H), 3.58 (q, 4H), 7.30 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 13.53 (sbr, 1H).

Beispiel 13

4-Ethyl-6-[(1-methylethyl)amino]-2-(4-methylphenyl)pyrimidin-5-carbonsäure



15

68 mg (0.208 mmol) Beispiel 25A werden in 3 ml Ethanol aufgenommen und mit 332 mg (8.31 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Nach Addition von ein paar Tropfen Wasser wird über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt, mit Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3x),

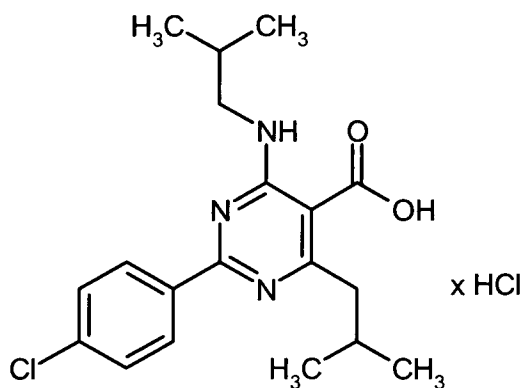
die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Man erhält so 54 mg (87% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 300$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.44 (mz, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.17 (sbr, 1H), 8.28 (d, 2H), 13.47 (sbr, 1H).

Beispiel 14

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methylpropyl)-6-[(2-methylpropyl)amino]pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



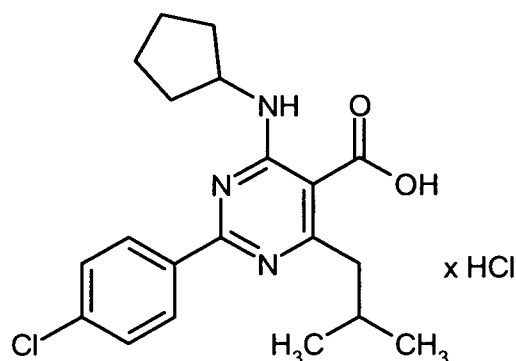
- 41 mg (0.109 mmol) Beispiel 30A werden in 1.2 ml Dioxan aufgenommen und mit 2.2 ml (4.64 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei 150°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die
- 15 entstandenen Kristalle werden abgesaugt, erneut mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die organische Phase wird eingengt. Man erhält so 16 mg (36% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.40$ min; MS (EIpos): $m/z = 362$ $[M+H-HCl]^+$.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 0.94 (d, 6H), 1.89-2.03 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.86 (d, 2H), 3.42 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.26 (sbr, 1H), 8.36 (d, 2H).

Beispiel 15

2-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclopentylamino)-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



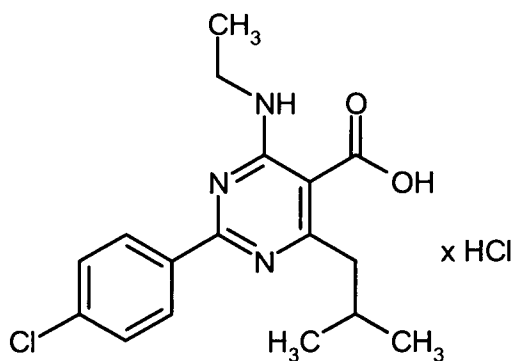
41 mg (0.106 mmol) Beispiel 31A werden in 1.2 ml Dioxan aufgenommen und mit 2.1 ml (4.23 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei 150°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die
 5 entstandenen Kristalle werden abgesaugt, erneut mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die organische Phase wird eingengt. Man erhält so 21 mg (47% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.64$ min; MS (EIpos): $m/z = 374$ $[M+H-HCl]^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.48-1.73 (m, 6H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.88 (d, 2H), 4.47-4.55 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.37 (d, 2H), 13.63 (sbr, 1H).

Beispiel 16

2-(4-Chlorphenyl)-4-(ethylamino)-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



15

31 mg (0.089 mmol) Beispiel 32A werden in 1.0 ml Dioxan aufgenommen und mit 1.8 ml (3.565 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei 150°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 1N Salzsäure auf pH 1

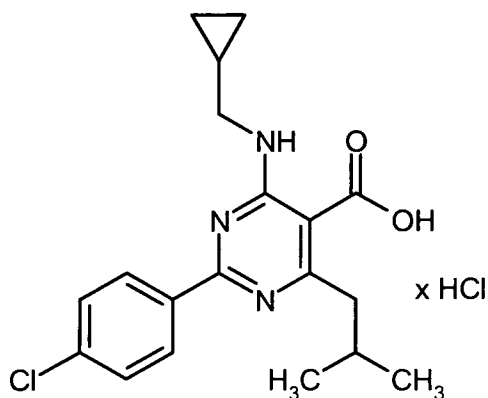
gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, erneut mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die organische Phase wird eingeengt. Man erhält so 15 mg (45% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.14$ min; MS (EIpos): $m/z = 324$ $[M+H-HCl]^+$.

- 5 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.21 (t, 3H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 3.55-3.66 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.09 (sbr, 1H), 8.36 (d, 2H), 13.52 (sbr, 1H).

Beispiel 17

2-(4-Chlorphenyl)-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



10

30 mg (0.080 mmol) Beispiel 33A werden in 0.9 ml Dioxan aufgenommen und mit 1.6 ml (3.210 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei 150°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingeengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 1N Salzsäure auf pH 1

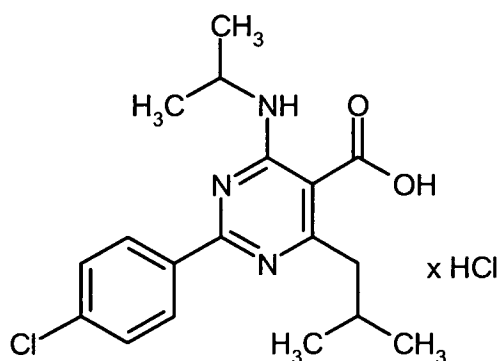
15 gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, erneut mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die organische Phase wird eingeengt. Man erhält so 16 mg (50% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.48$ min; MS (EIpos): $m/z = 360$ $[M+H-HCl]^+$.

- 20 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.25-0.30 (m, 2H), 0.41-0.48 (m, 2H), 0.91 (d, 6H), 1.06-1.15 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.87 (d, 2H), 3.43 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.23 (sbr, 1H), 8.36 (d, 2H), 13.55 (sbr, 1H).

Beispiel 18

2-(4-Chlorphenyl)-4-[(1-methylethyl)amin]-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäure-Hydrochlorid



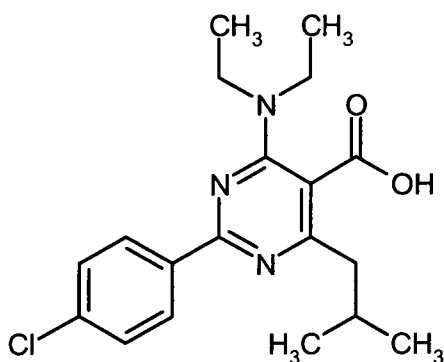
- 5 33 mg (0.091 mmol) Beispiel 34A werden in 1.0 ml Dioxan aufgenommen und mit 1.8 ml (3.648 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei 150°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt. Man erhält so 24 mg (68% d. Th.) der
- 10 Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.38$ min; MS (EIpos): $m/z = 348$ $[M+H-HCl]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.26 (d, 6H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.87 (d, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.00 (sbr, 1H), 8.36 (d, 2H), 13.57 (sbr, 1H).

Beispiel 19

- 15 2-(4-Chlorphenyl)-4-(diethylamino)-6-(2-methylpropyl)pyrimidin-5-carbonsäure



36 mg (0.091 mmol) Beispiel 29A werden in 1.0 ml Dioxan aufgenommen und mit 1.9 ml (3.83 mmol) einer 2M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend wird 40 min bei

150°C und 40 min bei 170°C in einer *Single Mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der Ansatz wird eingengt und Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und durch HPLC (Sunfire C 1, Laufmittel Acetonitril /0.2%ige wässrige TFA) gereinigt. Man erhält so 0.6 mg (2% d. Th.) der

5 Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.20$ min; MS (EIpos): $m/z = 362$ $[M+H-HCl]^+$.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

B-1: Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

5 a) Testprinzip:

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR-alpha).

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensystem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR α -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR α -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

b) Klonierung:

15 Das GAL4-PPAR α -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR α (Aminosäuren 167-468), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle vorgeschaltet vor einem Thymidinkinase-Promoter enthält, führt zur Expression der
20 Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR α .

c) Testablauf:

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen, die die oben beschriebene GAL4-PPAR α -Chimäre und das Luciferase-Reportergenkonstrukt stabil exprimieren, werden am Tag vor dem Test in Medium (Optimem, GIBCO), 2% Aktivkohle-gereinigtes fötales Kälberserum (Hyclone), 1.35 mM
25 Natriumpyruvat (GIBCO), 0.2% Natriumbicarbonat (GIBCO) mit 1×10^3 Zellen in 96-Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO $_2$, 37°C) gehalten. Am Testtag werden die zu prüfenden Substanzen in oben genanntem Medium, allerdings ohne Zusatz von Kälberserum, aufgenommen und zu den Zellen hinzugegeben. Nach einer Stimulationszeit von 6 h wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen.
30 Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration

eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC₅₀-Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

In der folgenden Tabelle sind die EC₅₀-Werte repräsentativer Beispielverbindungen aufgeführt:

Tabelle

Beispiel Nr.	EC ₅₀ [nM]
1	79
9	138
11	167
13	238
19	174

5

B-2: Fibrinogenbestimmung:

Zur Bestimmung der Wirkung auf die Plasma-Fibrinogen-Konzentration werden männliche Wistar-Ratten oder NMRI-Mäuse für einen Zeitraum von 4-9 Tagen per Schlundsonden-Applikation oder über Futterbeimischung mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Anschließend wird in Terminalnarkose Citratblut durch Herzpunktion gewonnen. Die Plasma-Fibrinogen-Spiegel werden nach der Clauss-Methode [A. Clauss, *Acta Haematol.* 17, 237-46 (1957)] durch Messung der Thrombinzeit mit humanem Fibrinogen als Standard bestimmt.

10

B-3: Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Apoprotein A1 (ApoA1) und das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. die Serumtriglyzeride (TG) senken:

15

Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung *in vivo* untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter *ad libitum* zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%)

20

im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

- 5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyzeriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn) wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut
- 10 durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums werden TG, Cholesterin, HDL-C und humanes ApoA1 mit einem Cobas Integra 400 plus-Gerät (Cobas Integra, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) unter Verwendung der jeweiligen Kassetten (TRIGL, CHOL2, HDL-C und APOAT) bestimmt. HDL-C wird durch Gelfiltration und Nachsäulenderivatisierung mit MEGA Cholesterol-Reagens (Fa.
- 15 Merck KGaA) analog zur Methode von Garber et al. [*J. Lipid Res.* 41, 1020-1026 (2000)] bestimmt.

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-Konzentrationen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-

20 Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen. Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 20% erhöhen oder die TG statistisch signifikant

25 ($p < 0.05$) um mindestens 25% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

B-4: DOCA/Salz-Modell:

Die Verabreichung von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) in Kombination mit einer Hochsalzdiät und einseitiger Nierenentfernung induziert bei der Ratte einen Hypertonus, der durch relativ niedrige Reninspiegel charakterisiert ist. Als Folge dieser endokrinen Hypertonie (DOCA ist eine

30 direkte Vorstufe von Aldosteron) kommt es in Abhängigkeit von der gewählten DOCA-Konzentration zu einer Hypertrophie des Herzens und weiteren Endorgan-Schäden, z.B. der Niere, die u.a. durch Proteinurie und Glomerulosklerose charakterisiert sind. In diesem Rattenmodell lassen sich

somit Testsubstanzen auf vorhandene antihypertrophe und Endorgan-schützende Wirkung hin untersuchen.

Etwa 8 Wochen alte (Körpergewicht zwischen 250 und 300 Gramm), männliche Sprague Dawley (SD)-Ratten werden linksseitig uninephrektomiert. Dazu werden die Ratten mit 1.5-2%-igem Isofluran in einer Mischung aus 66% N₂O und 33% O₂ anästhesiert und die Niere über einen Flankenschnitt entfernt. Als spätere Kontrolltiere dienen sogenannte sham-operierte Tiere, denen keine Niere entfernt wird.

Uninephrektomierte SD-Ratten erhalten 1% Natriumchlorid im Trinkwasser und einmal wöchentlich eine subkutane Injektion von Desoxycorticosteronacetat (gelöst in Sesamöl; Fa. Sigma) zwischen die Schulterblätter gespritzt (Hochdosis: 100 mg/kg/Woche s.c.; Normaldosis: 30 mg/kg/Woche s.c.).

Die Substanzen, die auf ihre protektive Wirkung *in vivo* untersucht werden sollen, werden per Gavage oder über das Futter (Fa. Ssniff) oder Trinkwasser verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert und Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 10, zugeordnet. Während des gesamten Versuchs steht den Tieren Trinkwasser und Futter *ad libitum* zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 4-6 Wochen lang per Gavage, Futter oder Trinkwasser verabreicht. Als Plazebogruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber entweder nur das Lösungsmittel oder das Futter bzw. Trinkwasser ohne Testsubstanz erhalten.

Die Wirkung der Testsubstanzen wird durch Messung hämodynamischer Parameter [Blutdruck, Herzfrequenz, Inotropie (dp/dt), Relaxationszeit (tau), maximaler linksventrikulärer Druck, linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)], Gewichtsbestimmung von Herz, Niere und Lunge, Messung der Proteinausscheidung sowie durch Messung der Genexpression von Biomarkern (z.B. ANP, Atrial Natriuretic Peptide, und BNP, Brain Natriuretic Peptide) mittels RT/TaqMan-PCR nach RNA-Isolation aus kardialem Gewebe bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

B-5: Bestimmung der metabolischen Stabilität

Zur Bestimmung der metabolischen Stabilität von Testverbindungen werden diese *in vitro* mit Lebermikrosomen oder bevorzugt mit primären frischen Hepatozyten verschiedener Tierespezies (z.B. von Ratte und Hund) als auch humanen Ursprungs inkubiert, um Metabolitenprofile eines möglichst kompletten hepatischen Phase I- und Phase II-Metabolismus zu erhalten und zu vergleichen.

Die Testverbindungen werden mit einer Konzentration von 10-20 μM inkubiert. Dazu werden Stammlösungen der Substanzen mit einer Konzentration von 1-2 mM in Acetonitril hergestellt und dann mit einer 1:100-Verdünnung in den Inkubationsansatz pipettiert. Die Lebermikrosomen werden in 50 mM Kaliumphosphat-Puffer (pH 7.4) mit und ohne NADPH-generierendem System, bestehend aus 1 mM NADP^+ , 10 mM Glucose-6-phosphat und 1 Einheit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, bei 37°C inkubiert. Primäre Hepatozyten werden in Suspension in Williams E-Medium ebenfalls bei 37°C inkubiert. Nach einer Inkubationszeit von 0-4 Stunden werden die Inkubationsansätze mit Acetonitril abgestoppt (Endkonzentration ca. 30%) und das Protein bei ca. 15000 x g abzentrifugiert. Die so abgestoppten Proben werden entweder direkt analysiert oder bis zur Analyse bei -20°C gelagert.

Die Analyse erfolgt mittels Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie mit Ultraviolett- und massenspektrometrischer Detektion (HPLC-UV-MS/MS). Dazu werden die Überstände der Inkubationsproben mit geeigneten C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-Gemischen aus Acetonitril und 10 mM wässriger Ammoniumformiat-Lösung chromatographiert. Die UV-Chromatogramme in Verbindung mit massenspektrometrischen MS/MS-Daten dienen zur Identifizierung und Strukturaufklärung der Metabolite.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:5 **Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 **Herstellung:**

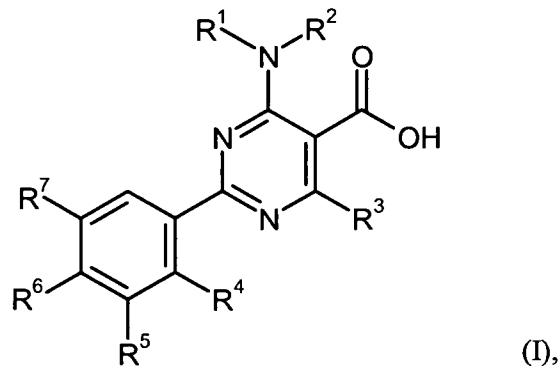
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 R¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl steht,

R² für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy und (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann,

10 worin (C₃-C₇)-Cycloalkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und

15 wobei (C₃-C₇)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und

20 wobei in allen genannten Cycloalkyl-Gruppen eine CH₂-Einheit gegen Sauerstoff ausgetauscht sein kann,

oder

- R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidin-Ring bilden, welcher seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,
- 5 R³ für (C₁-C₄)-Alkyl oder Cyclopropyl steht,
wobei (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
- R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,
- 10 R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Trifluormethoxy oder Methoxy steht,
- R⁷ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,
wobei mindestens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist,
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
- 15 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher
- R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht
- R² für (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
wobei (C₁-C₆)-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl substituiert sein kann,
- 20 worin Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ihrerseits mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl substituiert sein können,
- und
- wobei Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl mit einem Substituenten
- 25 ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl substituiert sein können,

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidin-Ring bilden, welcher seinerseits mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert sein kann,

5

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁶ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

10 R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

wobei mindestens einer der Reste R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Ethyl steht,

15 R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl oder Cyclopropylmethyl steht,

R³ für Methyl, Ethyl oder iso-Propyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

20 R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

wobei mindestens einer der Reste R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden ist, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Ethyl steht,

R^2 für Ethyl, iso-Propyl, iso-Butyl oder Cyclopropylmethyl steht,

R^3 für iso-Butyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

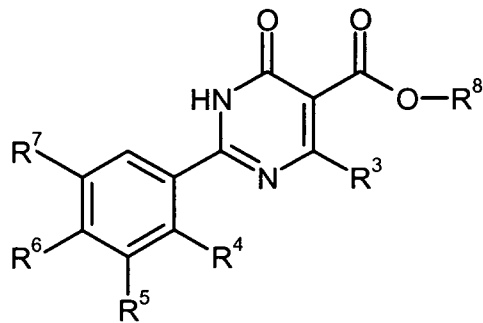
5 R^6 für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

wobei mindestens einer der Reste R^6 und R^7 von Wasserstoff verschieden ist,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis
10 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



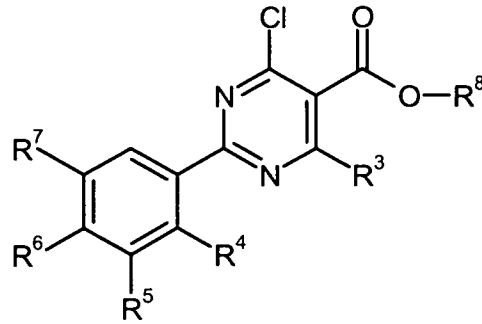
(II),

in welcher R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben,

und

15 R^8 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

mit Hilfe eines geeigneten Chlorierungsmittels, wie beispielsweise Phosphoroxchlorid, in eine Verbindung der Formel (III)

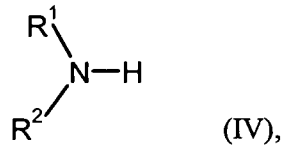


(III),

in welcher R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, überführt

und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IV)

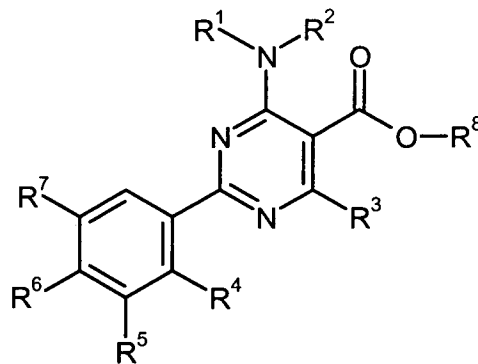
5



(IV),

in welcher R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (V)

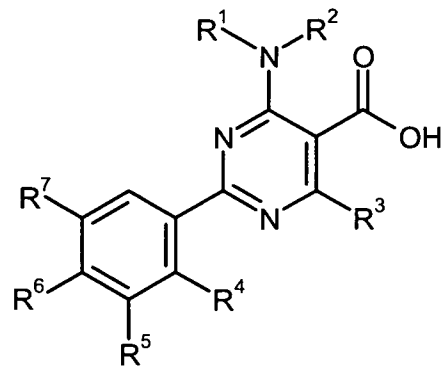


(V),

10

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese durch basische oder saure Hydrolyse in die Carbonsäuren der Formel (I)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

- 5 und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.
6. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dys-
- 15 lipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis
- 20 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Diuretika, beta-Rezeptoren-Blocker, organische Nitrate und NO-Donatoren, ACE-Inhibitoren, Angiotensin AII-Antagonisten, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antikoagulantien.

11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.
12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz in Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert,
5 oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/010691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D239/42 A61K31/505 A61K31/506 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/097220 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; WOLTERING ELISABETH [DE]; TUCH AROUNARITH [F]) 21 September 2006 (2006-09-21) cited in the application page 1, line 2 - line 24; claims 1,8,12 -----	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 17 März 2009	Date of mailing of the international search report 25/03/2009
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Moriggi, J
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/010691

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006097220 A	21-09-2006	AR 055744 A1	05-09-2007
		AU 2006224812 A1	21-09-2006
		CA 2600681 A1	21-09-2006
		DE 102005027150 A1	28-09-2006
		EP 1866289 A1	19-12-2007
		JP 2008533063 T	21-08-2008
		KR 20070116876 A	11-12-2007
		US 2008194598 A1	14-08-2008
		UY 29416 A1	31-10-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/010691

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D239/42 A61K31/505 A61K31/506 A61P9/00
 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/097220 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; WOLTERING ELISABETH [DE]; TUCH AROUNARITH [F]) 21. September 2006 (2006-09-21) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 2 - Zeile 24; Ansprüche 1,8,12 -----	1-12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17. März 2009	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 25/03/2009
---	--

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Moriggi, J
--	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/010691

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006097220 A	21-09-2006	AR 055744 A1	05-09-2007
		AU 2006224812 A1	21-09-2006
		CA 2600681 A1	21-09-2006
		DE 102005027150 A1	28-09-2006
		EP 1866289 A1	19-12-2007
		JP 2008533063 T	21-08-2008
		KR 20070116876 A	11-12-2007
		US 2008194598 A1	14-08-2008
		UY 29416 A1	31-10-2006
